

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės
Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 83,6 mg laktozės monohidrato.

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 167,2 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai mėlynos, kapsulės formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „V 75“, o kita pusė yra lygi (12,7 mm × 6,8 mm modifikuotos tabletės formos).

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai mėlynos, kapsulės formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „V 150“, o kita pusė yra lygi (16,5 mm × 8,4 mm modifikuotos tabletės formos).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kalydeco tabletės skirtos:

- monoterapijai suaugusiesiems, paaugliams ir 6 metų bei vyresniems vaikams, sveriantiems 25 kg arba daugiau, sergantiems cistine fibroze (CF), kuriems nustatyta cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) geno *R117H* mutacija arba viena iš vartų mechanizmo (angl. *gating*) (III klasės) mutacijų: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* arba *S549R*, gydyti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius);
- vartoti derinant su tezakaftoro / ivakaftoro tabletėmis suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų bei vyresnių vaikų, sergančių cistine fibroze (CF), kurie yra homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems yra viena iš šių *CFTR*

geno mutacijų: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A →G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G →A, 3272-26A →G ir 3849+10kbC →T*, gydymui;

- vartoti derinant su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tabletėmis suaugusiųjų ir 6 metų bei vyresnių vaikų ir paauglių, sergančių cistine fibroze (CF), kuriems yra bent viena *CFTR* geno *F508del* mutacija, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kalydeco turi skirti tik gydytojai, turintys cistinės fibrozės gydymo patirties. Jei paciento genotipas nėra žinomas, prieš pradėdant gydymą reikia tiksliau ir įteisintu genotipavimo metodu patvirtinti nurodytos mutacijos buvimą *CFTR* gene (žr. 4.1 skyrių). Su *R117H* mutacija nustatyto poli T varianto fazę reikia nustatyti laikantis vietinių klinikinių rekomendacijų.

Dozavimas

Suaugusiesiems, paaugliams ir 6 metų bei vyresniems vaikams reikia skirti dozes, nurodytas 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos

| | Rytas | Vakaras |
|---|---|---------------------------------|
| Ivakaftoro monoterapija | | |
| 6 metų ir vyresni, ≥ 25 kg | Viena ivakaftoro 150 mg tabletė | Viena ivakaftoro 150 mg tabletė |
| Ivakaftoro derinys su tezakaftoru / ivakaftoru | | |
| Nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg | Viena tezakaftoro 50 mg / ivakaftoro 75 mg tabletė | Viena ivakaftoro 75 mg tabletė |
| Nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg | Viena tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė | Viena ivakaftoro 150 mg tabletė |
| 12 metų ir vyresni | Viena tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė | Viena ivakaftoro 150 mg tabletė |
| Ivakaftoro derinys su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru | | |
| Nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg | Dvi ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletės | Viena ivakaftoro 75 mg tabletė |
| Nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg | Dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės | Viena ivakaftoro 150 mg tabletė |
| 12 metų ir vyresni | Dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės | Viena ivakaftoro 150 mg tabletė |

Rytinę ir vakarinę dozę reikia gerti su maždaug 12 valandų pertrauka, kartu su maistu, turinčiu riebalų (žr. „Vartojimo metodas“).

Praleista dozė

Jei praėjo 6 valandos arba mažiau nuo praleistos rytinės arba vakarinės dozės, pacientas turi būti informuotas išgerti ją kiek galima greičiau ir tada vartoti kitą dozę įprastu numatytu laiku. Jei praėjo daugiau kaip 6 valandos nuo įprasto vartojimo laiko, pacientas turi būti informuotas palaukti, kol ateis laikas vartoti kitą dozę įprastu laiku pagal grafiką.

Pacientai, kuriems Kalydeco skiriamas derinant su kitais vaistiniais preparatais, turi būti informuoti nevartoti daugiau nei vienos kiekvieno vaistinio preparato dozės tuo pačiu metu.

Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A inhibitoriais monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, reikia sumažinti dozę (rekomenduojama dozė nurodyta 2 lentelėje). Dozavimo intervalai turi būti keičiami atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

2 lentelė. Dozavimo rekomendacijos, vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A inhibitoriais

| | Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai | Stiprūs CYP3A inhibitoriai |
|---|--|--|
| Ivakaftoro monoterapija | | |
| 6 metų ir vyresni, ≥ 25 kg | Viena rytinė ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą. Vakarinės dozės vartoti nereikia. | Viena rytinė ivakaftoro 150 mg tabletė du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės dozės vartoti nereikia. |
| Ivakaftoro vartojimas derinant su tezakaftoru / ivakaftoru | | |
| Nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg | Keičiant kiekvieną rytą: - viena tezakaftoro 50 mg / ivakaftoro 75 mg tabletė pirmąją dieną - viena ivakaftoro 75 mg tabletė kitą dieną Tęskite tablečių kaitaliojimą kiekvieną parą. Vakarinės dozės vartoti nereikia. | Viena rytinė tezakaftoro 50 mg / ivakaftoro 75 mg tabletė du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės dozės vartoti nereikia. |
| Nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg | Keičiant kiekvieną rytą: - viena tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą pirmąją dieną - viena ivakaftoro 150 mg tabletė kitą dieną Tęskite tablečių kaitaliojimą kiekvieną parą. Vakarinės dozės vartoti nereikia. | Viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės dozės vartoti nereikia. |
| 12 metų ir vyresni | Keičiant kiekvieną rytą: - viena tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė pirmąją dieną - viena ivakaftoro 150 mg tabletė kitą dieną Tęskite tablečių kaitaliojimą kiekvieną parą. Vakarinės dozės vartoti nereikia. | Viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės dozės vartoti nereikia. |
| Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru | | |
| Nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg | Keičiant kiekvieną rytą: - dvi ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletės pirmąją dieną - viena ivakaftoro 75 mg tabletė kitą dieną Tęskite tablečių kaitaliojimą kiekvieną parą. Vakarinės dozės vartoti nereikia. | Dvi rytinės ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletės du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės dozės vartoti nereikia. |
| Nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg | Keičiant kiekvieną rytą: - dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės pirmąją dieną - viena ivakaftoro 150 mg tabletė kitą dieną Tęskite tablečių kaitaliojimą kiekvieną parą. Vakarinės dozės vartoti nereikia. | Dvi rytinės ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės dozės vartoti nereikia. |
| 12 metų ir vyresni | Keičiant kiekvieną rytą: - dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės pirmąją dieną - viena ivakaftoro 150 mg tabletė kitą dieną Tęskite tablečių kaitaliojimą kiekvieną parą. Vakarinės dozės vartoti nereikia. | Dvi rytinės ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės dozės vartoti nereikia. |

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Duomenų apie ivakaftoru (monoterapija arba kombinuotu režimu) gydytus senyvus pacientus yra labai nedaug. Šiai pacientų populiacijai dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (30 ml/min. arba mažesnis kreatinino klirensas) arba galutinės stadijos inkstų liga, Kalydeco rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh*), ivakaftoro monoterapijos arba vartojimo derinant su kitais vaistiniais preparatais dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*), ivakaftoro monoterapijos dozę reikia sumažinti iki 150 mg kartą per parą.

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), ivakaftoro monoterapijos dozę reikia sumažinti iki 150 mg kas antrą parą arba rečiau.

Jei skiriama vakarinė dozė derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, žr. 3 lentelėje pateikiamas dozavimo režimo rekomendacijas.

3 lentelė. Dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

| | Vidutinio sunkumo (B klasė pagal <i>Child-Pugh</i>) | Sunkus (C klasė pagal <i>Child-Pugh</i>) |
|---|--|--|
| Ivakaftoro monoterapija | | |
| 6 metų ir vyresni, ≥ 25 kg | Viena rytinė ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą. Vakarinės dozės vartoti nereikia. | Vartoti nerekomenduojama, nebent nauda būtų didesnė už riziką. Jeigu vartojama: viena rytinė ivakaftoro 150 mg tabletė kas antrą parą arba rečiau. Intervalus tarp vaistinio preparato vartojimo reikia keisti atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą. Vakarinės dozės vartoti nereikia. |
| Ivakaftoro vartojimas derinant su tezakaftoru / ivakaftoru | | |
| Nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg | Viena rytinė tezakaftoro 50 mg / ivakaftoro 75 mg tabletė kartą per parą. Vakarinės dozės vartoti nereikia. | Vartoti nerekomenduojama, nebent nauda būtų didesnė už riziką. Jeigu vartojama: viena rytinė tezakaftoro 50 mg / ivakaftoro 75 mg tabletė kartą per parą arba rečiau. Intervalus tarp vaistinio preparato vartojimo reikia keisti atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą. Vakarinės dozės vartoti nereikia. |

| | Vidutinio sunkumo (B klasė pagal <i>Child-Pugh</i>) | Sunkus (C klasė pagal <i>Child-Pugh</i>) |
|---|--|---|
| Nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg | <p>Viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą.</p> <p>Vakarinės dozės vartoti nereikia.</p> | <p>Vartoti nerekomenduojama, nebent nauda būtų didesnė už riziką.</p> <p>Jeigu vartojama: viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą arba rečiau.</p> <p>Intervalus tarp vaistinio preparato vartojimo reikia keisti atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą.</p> <p>Vakarinės dozės vartoti nereikia.</p> |
| 12 metų ir vyresni | <p>Viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą.</p> <p>Vakarinės dozės vartoti nereikia.</p> | <p>Vartoti nerekomenduojama, nebent nauda būtų didesnė už riziką.</p> <p>Jeigu vartojama: viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą arba rečiau.</p> <p>Intervalus tarp vaistinio preparato vartojimo reikia keisti atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą.</p> <p>Vakarinės dozės vartoti nereikia.</p> |
| Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru | | |
| Nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg | <p>Vartoti nerekomenduojama.</p> <p>Galimybę skirti vaistinį preparatą reikia apsvarstyti tik, jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką.</p> <p>Jeigu vaistinis preparatas skiriamas: kas antrą dieną pakaitomis vartoti dvi ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletes ir vieną ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletę.</p> <p>Vakarinės dozės vartoti nereikia.</p> | Vartoti negalima. |
| Nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg | <p>Vartoti nerekomenduojama.</p> <p>Galimybę skirti vaistinį preparatą reikia apsvarstyti tik, jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką.</p> <p>Jeigu vaistinis preparatas skiriamas: kas antrą dieną pakaitomis vartoti dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletes ir vieną ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletę.</p> <p>Vakarinės dozės vartoti nereikia.</p> | Vartoti negalima. |

| | Vidutinio sunkumo (B klasė pagal Child-Pugh) | Sunkus (C klasė pagal Child-Pugh) |
|--------------------|---|--|
| 12 metų ir vyresni | <p>Vartoti nerekomenduojama.</p> <p>Galimybę skirti vaistinį preparatą reikia apsvarstyti tik, jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką.*</p> <p>Jeigu vaistinis preparatas skiriamas: kas antrą dieną pakaitomis vartoti dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletes ir vieną ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletę.</p> <p>Vakarinės dozės vartoti nereikia.</p> | Vartoti negalima.* |

* Žr. 4.4 ir 4.8 skyrius

Vaikų populiacija

Ivakaftoro saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 4 mėnesių vaikams, kaip monoterapijos, ivakaftoro derinio su tezakaftoru / ivakaftoru jaunesniems kaip 6 metų vaikams arba ivakaftoro derinant su tezakaftoru / ivakaftoru / eleksakaftoru jaunesniems kaip 6 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Duomenų apie jaunesnius kaip 6 metų pacientus, kuriems nustatyta *CFTR* geno *R117H* mutacija, nepakanka. Turimi duomenys apie 6 metų ir vyresnius pacientus pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Pacientams reikia nurodyti nuryti visą tabletę. Prieš ryjant tablečių kramtyti, smulkinti ar laužyti negalima, nes šiuo metu nėra klinikinių duomenų, patvirtinančių kitus vartojimo metodus.

Ivakaftoro tabletes reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų.

Vartojimo metu reikia vengti vartoti maistą ar gėrimus, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

I 1-ąjį, 2-ąjį, 5-ąjį ir 6-ąjį tyrimus buvo įtraukti tik CF sergantys pacientai, kuriems bent viename *CFTR* geno alelyje nustatyta *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* vartų mechanizmo (III klasės), *G970R* arba *R117H* mutacija (žr. 5.1 skyrių).

5-ajame tyrime dalyvavo keturi pacientai su *G970R* mutacija. Trims iš keturių pacientų chloridų kiekio praktiškai tyrimo rezultato pokytis buvo < 5 mmol/l, šioje grupėje kliniškai reikšmingo FEV₁ pagerėjimo po 8 gydymo savaitių nenustatyta. Klinikinio veiksmingumo pacientams su *CFTR* geno *G970R* mutacija nustatyti nepavyko (žr. 5.1 skyrių).

II fazės tyrimo, kuriame dalyvavo CF sergantys pacientai, kurie yra homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, veiksmingumo rezultatai neparodė statistiškai reikšmingo FEV₁ skirtumo per 16 gydymo ivakaftoru savaitių, lyginant su placebo (žr. 5.1 skyrių). Todėl šiems pacientams vien ivakaftoro vartoti nerekomenduojama.

6-ojo tyrimo metu mažiau teigiamas ivakaftoro poveikis nustatytas pacientams, kuriems nustatyta *R117H-7T* mutacija, susijusi su lengvesne liga (žr. 5.1 skyrių).

Ivakaftoro negalima skirti derinant su tezakaftoru / ivakaftoru CF sergantiems pacientams, kurie yra heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir turi antrąją *CFTR* mutaciją, nenurodytą 4.1 skyriuje.

Padidėjęs transaminazių aktyvumas ir kepenų pažeidimas

Ciroze ir portine hipertenzija sergantiems pacientams, gydomiems ivakaftoru derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, nustatytas kepenų nepakankamumas, dėl kurio prireikė transplantacijos. Pažengusia kepenų liga (pvz., ciroze, portine hipertenzija) jau sergantiems pacientams reikia skirti atsargiai ir tik tais atvejais, kai tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei skiriama šiems pacientams, pradėjus gydymą juos reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

CF sergantiems pacientams dažnai būna vidutiniškai padidėjęs transaminazių (alanino transaminazės [ALT] arba aspartato transaminazės [AST]) aktyvumas kraujyje. Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje buvo pastebėtas kai kuriems pacientams, kuriems taikyta ivakaftoro monoterapija ir derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru. Pacientams, vartojantiems ivakaftorą derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, šis padidėjimas kartais buvo susijęs su bendro bilirubino kiekio padidėjimu tuo pat metu. Todėl rekomenduojama visiems pacientams atlikti transaminazių (ALT ir AST) aktyvumo ir bendro bilirubino kiekio tyrimus prieš pradedant gydymą ivakaftoru, kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet. Visiems pacientams, kuriems anksčiau buvo kepenų liga arba padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje, reikia apsvarstyti, ar nereikia dažniau atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Reikšmingai padidėjus transaminazių aktyvumui kraujyje (pvz., pacientams, kurių ALT arba AST $>5 \times$ viršutinės normos ribą (VNR) arba ALT ar AST $>3 \times$ VNR ir bilirubino kiekis $>2 \times$ VNR), reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir atidžiai stebėti laboratorinių tyrimų rezultatus, kol šie rodikliai normalizuosis. Kai normalizuosis padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje, reikia apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą, atsižvelgiant į naudą ir riziką (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymas vienu ivakaftoru arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru nerekomenduojamas, nebent nauda būtų didesnė už riziką. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydyti ivakaftoru kartu su su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro deriniu negalima (žr. 3 lentelę ir 4.2 bei 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vartoti ivakaftoro kartu su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro deriniu nerekomenduojama. Galimybę skirti vaistinį preparatą reikia apsvarstyti tik, jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei vaistinis preparatas skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę (žr. 3 lentelę ir 4.2, 4.8 bei 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, gydyti vienu ivakaftoru arba su tezakaftoro / ivakaftoro deriniu arba ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro deriniu rekomenduojama atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai po organų transplantacijos

Ivakaftoro monoterapija arba gydymas derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru CF sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija, netirtas. Todėl vartoti pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija, nerekomenduojama. Informacija apie sąveiką su ciklosporinu arba takrolimuzu pateikta 4.5 skyriuje.

Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai

Nepageidaujamų išbėrimo reiškinų dažnis vartojant ivakaftorą su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro deriniu buvo didesnis moterims nei vyrams, ypač hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims. Negalima atmesti hormoninių kontraceptikų įtakos išbėrimo atsiradimui. Hormoninius kontraceptikus vartojančioms pacientėms, kurioms atsirado išbėrimas, reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti gydymą ivakaftoru derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru ir hormoniniais kontraceptikais. Praėjus išbėrimui, reikia apsvarstyti, ar reikėtų atnaujinti gydymą ivakaftoru derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, bet be hormoninių kontraceptikų. Jeigu išbėrimas nesikartoja, galima apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą hormoniniais kontraceptikais (žr. 4.8 skyrių).

Sąveika su vaistiniais preparatais

CYP3A induktoriai

Kartu vartojami CYP3A induktoriai reikšmingai sumažina ivakaftoro ekspoziciją ir tikėtina, kad sumažins eleksakaftoro bei tezakaftoro ekspoziciją, dėl to gali išnykti ivakaftoro poveikis; todėl vartoti ivakaftoro (monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A inhibitoriai

Ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro ekspozicija padidėja, kai vartojama kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. Vartojant kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, reikia koreguoti ivakaftoro (vartojamo monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) dozę (žr. 2 lentelę ir 4.2 bei 4.5 skyrius).

Vaikų populiacija

Ivakaftoru ir režimu, į kurį įeina ivakaftoras, gydytiems pacientams vaikams nustatyti neįgimti akies lęšiuko drumstumo / kataraktų be pasekmių regėjimui atvejai. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., kortikosteroidų vartojimas ir spinduliuotės poveikis), negalima atmesti galimos su gydymu ivakaftoru susijusios rizikos. Pacientams vaikams, kuriems pradedamas gydymas ivakaftoro monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, rekomenduojama atlikti pradinius ir kontrolinius oftalmologinius tyrimus (žr. 5.3 skyrių).

Laktozės kiekis

Kalydeco sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ivakaftoras yra CYP3A4 ir CYP3A5 substratas. Ivakaftoras yra silpnas CYP3A bei P-gp inhibitorius ir galimas CYP2C9 inhibitorius. *In vitro* tyrimai parodė, kad ivakaftoras nėra P-gp substratas.

Vaistiniai preparatai, veikiantys ivakaftoro farmakokinetiką

CYP3A induktoriai

Vartojant ivakaftorą kartu su stipriu CYP3A induktoriumi rifampicinu, ivakaftoro ekspozicija (AUC) sumažėjo 89 %, o hidroksimetilivakaftoro (M1) – sumažėjo palyginti mažesniu laipsniu, nei ivakaftoro. Vartoti ivakaftoro (monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) kartu su stipriais CYP3A induktoriais, pvz., rifampicinu, rifabutinu, fenobarbitaliu, karbamazepinu, fenitoinu ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniais preparatais, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant ivakaftorą (monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) kartu su vidutinio stiprumo ar silpnais CYP3A induktoriais, dozės koreguoti nerekomenduojama.

CYP3A inhibitoriai

Ivakaftoras yra jautrus CYP3A substratas. Vartojant kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi ketokonazolu, ivakaftoro ekspozicija padidėjo (matuojama kaip plotas po kreive [AUC]) 8,5 karto, o M1 – padidėjo palyginti mažesniu laipsniu, nei ivakaftoro. Vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, pvz., ketokonazolu, itraconazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, telitromicinu ir klaritromicinu, rekomenduojama sumažinti ivakaftoro (vartojamo monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) dozę (žr. 2 lentelę bei 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi flukonazolu, ivakaftoro ekspozicija padidėjo 3 kartus, o M1 – padidėjo palyginti mažesniu laipsniu, nei ivakaftoro. Pacientams, kartu vartojantiems vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius, pvz., flukonazolą, eritromiciną bei verapamilį, rekomenduojama sumažinti ivakaftoro (vartojamo monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) dozę (žr. 2 lentelę bei 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojant ivakaftorą kartu su greipfrutų sultimis, kurių sudėtyje yra vieno arba kelių komponentų, vidutiniškai stipriai slopinančių CYP3A, gali padidėti ivakaftoro ekspozicija. Gydomo ivakaftoru (monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) metu reikia vengti vartoti maistą ar gėrimus, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.2 skyrių).

Galima ivakaftoro sąveika su nešikliais

In vitro tyrimai parodė, kad ivakaftoras nėra OATP1B1 ar OATP1B3 substratas. Ivakaftoras ir jo metabolitai yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein, BCRP*) substratai *in vitro*. Dėl jam būdingos didelės skvarbos ir mažos išsiskyrimo nepakitusia forma tikimybės nėra tikėtina, kad kartu vartojant *BCRP* inhibitorius pakistų ivakaftoro ir M1-IVA ekspozicija, o bet kokie galimi M6-IVA ekspozicijos pokyčiai neturėtų būti kliniškai reikšmingi.

Ciprofloksacinas

Vartojant ciprofloksaciną kartu su ivakaftoru, ivakaftoro ekspozicija nepakito. Vartojant ivakaftorą (monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) kartu su ciprofloksacinu, dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia ivakaftoras

Ivakaftoro vartojimas gali padidinti sistemine vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs CYP2C9 ir (arba) P-gp ir (arba) CYP3A substratai, ekspoziciją, dėl to gali padidėti arba pailgėti jų gydomasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos.

CYP2C9 substratai

Ivakaftoras gali slopinti CYP2C9. Todėl vartojant ivakaftorą (monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) kartu su varfarinu rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS). Kiti vaistiniai preparatai, kurių ekspozicija gali padidėti, yra glimepiridas ir glipizidas, šiuos vaistinius preparatus reikia vartoti atsargiai.

Digoksinas ir kiti P-gp substratai

Vartojant kartu su jautriu P-gp substratu digoksinu, digoksino ekspozicija padidėjo 1,3 karto, tai rodo, kad ivakaftoras silpnai slopino P-gp. Ivakaftoro (monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) vartojimas gali padidinti sisteminę vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs P-gp substratai, ekspoziciją, dėl to gali padidėti arba pailgėti jų gydomasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos. Kartu su digoksinu arba kitais mažo terapinio indekso P-gp substratais, pvz., ciklosporinu, everolimuzu, sirolimuzu arba takrolimuzu, reikia vartoti atsargiai ir atitinkamai stebėti.

CYP3A substratai

Vartojant kartu su jautriu CYP3A substratu midazolamu (geriamuoju), midazolamo ekspozicija padidėjo 1,5 karto, taip pat ivakaftoras silpnai slopino CYP3A. CYP3A substratų, pvz., midazolamo, alprazolamo, diazepamio arba triazolamo, dozės koreguoti nereikia, kai jie vartojami kartu su ivakaftoru (monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru).

Hormoniniai kontraceptikai

Ištyrus ivakaftoro (monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) vartojimą kartu su estrogenų/progesterono geriamuoju kontraceptiku, reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko ekspozicijai nenustatyta. Todėl geriamųjų kontraceptikų dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie ivakaftoro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu ivakaftoro geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar ivakaftoras ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad ivakaftoras išsiskiria į žندانčių žiurkių pieną. Iš esmės pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo ivakaftoru.

Vaisingumas

Duomenų apie ivakaftoro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Ivakaftoras turėjo įtakos žiurkių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ivakaftoras gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Ivakaftoras gali sukelti galvos svaigimą (žr. 4.8 skyrių), todėl pacientams, kuriems pasireiškė galvos svaigimas, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Ivakaftorą vartojusiems 6 metų ir vyresniems pacientams dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas (23,9 %), burnos ir ryklės skausmas (22,0 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (22,0 %), užgulta nosis (20,2 %), pilvo skausmas (15,6 %), nosiaryklės uždegimas (14,7 %), viduriavimas (12,8 %), galvos svaigimas (9,2 %), išbėrimas (12,8 %) ir bakterijos skrepliuose (12,8 %). Transaminazių aktyvumas kraujyje padidėjo 12,8 % ivakaftoru gydytų pacientų, palyginti su 11,5 % pacientų, vartojusių placebo.

Nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų pacientams dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: užgulta nosis (26,5 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (23,5 %), transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas (14,7 %), bėrimas (11,8 %) ir bakterijos skrepliuose (11,8 %).

Tarp sunkių nepageidaujamų reakcijų ivakaftorą vartojusiems pacientams buvo pilvo skausmas ir transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

4 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant vien ivakaftorą atliekant klinikinius tyrimus (placebu kontroliuojamus ir nekontroliuojamus tyrimus), kurių metu ivakaftoro ekspozicija truko nuo 16 savaičių iki 144 savaičių. Papildomos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant ivakaftorą derinant su tezakafтору / ivakaftoru ir (arba) derinant su ivakaftoru / tezakafтору / eleksakafтору, taip pat pateikiamos 4 lentelėje. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai retas ($< 1/10000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

| Organų sistemos klasė | Nepageidaujamos reakcijos | Dažnis |
|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| Infekcijos ir infestacijos | Viršutinių kvėpavimo takų infekcija | labai dažnas |
| | Nosiaryklės uždegimas | labai dažnas |
| | Gripas [†] | dažnas |
| | Rinitas | dažnas |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | Hipoglikemija [†] | dažnas |
| Nervų sistemos sutrikimai | Galvos skausmas | labai dažnas |
| | Galvos svaigimas | labai dažnas |
| Ausų ir labirintų sutrikimai | Ausų skausmas | dažnas |
| | Ausų diskomfortas | dažnas |
| | Tinitas | dažnas |
| | Būgnelio membranos hiperemija | dažnas |

| Organų sistemos klasė | Nepageidaujamos reakcijos | Dažnis |
|---|---|------------------|
| | Vestibulinio aparato sutrikimas | dažnas |
| | Užgultos ausys | nedažnas |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai | Burnos ir ryklės skausmas | labai dažnas |
| | Užgulta nosis | labai dažnas |
| | Sutrikęs kvėpavimas [†] | dažnas |
| | Rinorėja [†] | dažnas |
| | Sinusų užburkimas | dažnas |
| | Ryklės eritema | dažnas |
| | Švokštimas [†] | nedažnas |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Pilvo skausmas | labai dažnas |
| | Viduriavimas | labai dažnas |
| | Viršutinės pilvo dalies skausmas [†] | dažnas |
| | Flatulencija [†] | dažnas |
| | Pykinimas* | dažnas |
| Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai | Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje | labai dažnas |
| | Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas [†] | dažnas |
| | Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas [†] | dažnas |
| | Kepenų pažeidimas [^] | dažnis nežinomas |
| | Bendro bilirubino kiekio padidėjimas [^] | dažnis nežinomas |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Bėrimas | labai dažnas |
| | Aknė [†] | dažnas |
| | Niežėjimas [†] | dažnas |
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai | Krūties auglys | dažnas |
| | Krūties uždegimas | nedažnas |
| | Ginekomastija | nedažnas |
| | Spenelio sutrikimas | nedažnas |
| | Spenelio skausmas | nedažnas |
| Tyrimai | Bakterijos skrepliuose | labai dažnas |
| | Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje [†] | dažnas |
| | Padidėjęs kraujospūdis [†] | nedažnas |

* Nepageidaujama reakcija ir dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų metu vartojant ivakaftorą derinyje su tezakaftoru/ ivakaftoru.

[†] Nepageidaujama reakcija ir dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų metu vartojant ivakaftorą derinyje su tezakaftoru / ivakaftoru / eleksakaftoru

[^] Remiantis vaistiniam preparatui patekus į rinką gautais duomenimis, vartojant ivakaftorą derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, nustatytas kepenų pažeidimas (padidėjęs ALT bei AST aktyvumas ir bendras bilirubino kiekis), taip pat įskaitant kepenų nepakankamumą, dėl kurio prireikė transplantacijos ciroze ir portine hipertenzija jau sergantiems pacientams. Dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje

48 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų 1-ojo ir 2-ojo ivakaftoro monoterapijos tyrimų, kuriuose dalyvavo 6 metų ir vyresni pacientai, metu didžiausio > 8, > 5 arba > 3 × VNR transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje dažnis ivakaftoru gydytiems pacientams sudarė 3,7 %, 3,7 % ir 8,3 %, placebo grupėje – atitinkamai 1,0 %, 1,9 % ir 8,7 %. Du pacientai – vienas placebo vartojęs pacientas

ir vienas ivakaftorą vartojęs pacientas – visiškai nutraukė gydymą dėl $> 8 \times \text{VNR}$ transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimo. Nė vienam ivakaftoru gydytam pacientui nepasireiškė $> 3 \times \text{VNR}$ transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimo, susijusio su $> 1,5 \times \text{VNR}$ bendro bilirubino kiekio padidėjimu. Ivakaftoru gydytiems pacientams transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas iki $> 5 \times \text{VNR}$ dažniausiai praėjo nenutraukus gydymo. Ivakaftoro vartojimas buvo sustabdytas daugumai pacientų, kuriems nustatytas $> 5 \times \text{VNR}$ transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas. Visais atvejais, kai vartojimas buvo sustabdytas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje ir vėliau buvo tęsiamas, ivakaftoro vartojimą buvo galima sėkmingai tęsti (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuojamų, III fazės tezakaftoro / ivakaftoro tyrimų (iki 24 savaičių) metu didžiausio transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo > 8 , > 5 arba $> 3 \times \text{VNR}$ atvejų dažnis tezakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams buvo 0,2 %, 1,0 % ir 3,4 % bei 0,4 %, 1,0 % ir 3,4 % placebu gydytiems pacientams. Vienas vaistiniu preparatu gydytas pacientas (0,2 %) ir 2 placebu gydyti pacientai (0,4 %) visiškai nutraukė gydymą dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo. Nė vienam tezakaftoru / ivakaftoru gydytam pacientui nenustatytas transaminazių aktyvumo padidėjimas $> 3 \times \text{VNR}$, susijęs su bendro bilirubino kiekio padidėjimu $> 2 \times \text{VNR}$.

24 savaičių, placebu kontroliuojamo, III fazės ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tyrimo metu šie skaičiai buvo 1,5 %, 2,5 % ir 7,9 % ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams ir 1,0 %, 1,5 % bei 5,5 % placebu gydytiems pacientams. Nepageidaujimų padidėjusio transaminazių aktyvumo reakcijų dažnis buvo 10,9 % ivakaftoru su tezakaftoro / ivakaftoro / eleksakaftoro deriniu gydytiems pacientams bei 4,0 % placebu gydytiems pacientams. Po pateikimo rinkai pranešta apie gydymo nutraukimo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai

Vartojant ivakaftorą derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru nustatyti nepageidaujami išbėrimo reiškiniai, kurie paprastai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Jie dažniau pasireiškė gydytoms pacientėms moterims (16,3 %) ir moterims, vartojančioms hormoninius kontraceptikus (20,5 %). Žr. 4.4 skyrių.

Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas

Ivakaftoru kartu su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro deriniu gydytiems pacientams nustatytas kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas, kuris paprastai praėjo ir buvo be simptomų ir dėl kurio gydymas nebuvo nutrauktas.

Padidėjęs kraujospūdis

Ivakaftoru kartu su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro deriniu gydytiems pacientams nustatytas atitinkamai 3,5 mmHg ir 1,9 mmHg vidutinio sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo.

Vaikų populiacija

Buvo vertinami 6 pacientų nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių, 11 pacientų nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 12 mėnesių, 19 pacientų nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių, 34 pacientų nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, 61 paciento nuo 6 iki mažiau nei 12 metų ir 94 pacientų nuo 12 iki mažiau nei 18 metų ivakaftoro monoterapijos saugumo duomenys.

Ivakaftoro (monoterapija arba vartojamo derinyje) saugumo duomenys paprastai yra panašūs tarp pacientų vaikų ir panašūs į suaugusių pacientų.

Atliekant 2-ąjį, 5-ąjį ir 6-ąjį tyrimus (pacientai nuo 6 iki mažiau nei 12 metų), 7-ąjį tyrimą (pacientai nuo 2 iki mažiau nei 6 metų) ir 8-ąjį tyrimą (pacientai nuo 6 iki mažiau nei 24 mėnesių) nustatytas transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje padidėjimo dažnis nurodytas 5 lentelėje. Placebu kontroliuojamų tyrimų metu transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimo dažnis ivakaftoru gydytoje

grupėje (15,0 %) ir placebo grupėje (14,6 %) buvo panašus. Didžiausias kepenų funkcijos tyrimo rodiklių aktyvumo kraujyje padidėjimas vaikams apskritai buvo didesnis nei vyresniems pacientams. Visose populiacijose po vartojimo sustabdymo didžiausias kepenų funkcijos tyrimo rodiklių aktyvumo kraujyje padidėjimas vėl grįžo į pradinį lygį ir beveik visais atvejais, kai vartojimas buvo sustabdytas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje ir vėliau buvo tęsiamas, ivakaftoro vartojimą buvo galima sėkmingai tęsti (žr. 4.4 skyrių). Nustatyti atvejai, rodantys nepageidaujamos reakcijos atsinaujinimą pakartotinai skyrus preparatą. 7-ojo tyrimo metu vienam pacientui ivakaftoro vartojimas buvo visam laikui nutrauktas. 8-ojo tyrimo metu nė vienoje amžiaus grupėje nė vienam pacientui nepadidėjo bendras bilirubino kiekis ir nė vienas pacientas nenutraukė gydymo ivakaftoru dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje. (žr. 4.4 skyrių apie gydymą dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo).

5 lentelė. Padidėjęs transaminazių aktyvumas pacientams nuo 4 mėnesių iki < 12 metų, kuriems taikyta ivakaftoro monoterapija

| | n | % pacientų > 3 × VNR | % pacientų > 5 × VNR | % pacientų > 8 × VNR |
|-------------------------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Nuo 6 iki < 12 metų | 40 | 15,0 % (6) | 2,5 % (1) | 2,5 % (1) |
| Nuo 2 iki < 6 metų | 34 | 14,7 % (5) | 14,7 % (5) | 14,7 % (5) |
| Nuo 12 iki < 24 mėnesių | 18 | 27,8 % (5) | 11,1 % (2) | 11,1 % (2) |
| Nuo 6 iki < 12 mėnesių | 11 | 9,1 % (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |
| Nuo 4 iki < 6 mėnesių | 6 | 0,0 % (0) | 0,0 % (0) | 0,0 % (0) |

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specialių priešnuodžių perdozavus ivakaftoro nėra. Perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių paciento organizmo būklės rodiklių, kepenų funkcijos tyrimų rezultatų ir klinikinės būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti kvėpavimo sistemos preparatai, ATC kodas – R07AX02.

Veikimo mechanizmas

Ivakaftoras yra CFTR baltymo stimulatorius, t. y., *in vitro* ivakaftoras sustiprina CFTR kanalų vartų mechanizmą chloridų pernašai padidinti nurodytose vartų mechanizmo mutacijose (išvardytose 4.1 skyriuje), kurioms būdinga sumažėjusi atviro kanalo tikimybė, palyginti su normaliu CFTR. Ivakaftoras taip pat didina R117H-CFTR, kuriam būdinga maža atviro kanalo tikimybė (vartų mechanizmas) ir sumažėjusi kanalo srovės amplitudė (laidumas), atviro kanalo tikimybę. *G970R* mutacija sukelia splaisingo defektą, dėl to ląstelės paviršiuje yra mažai CFTR baltymo arba jo nėra, tai gali paaiškinti 5 tyrimo rezultatus, nustatytus tiriamiesiems su šia mutacija (žr. poskyrių „Farmakodinaminis poveikis“ ir „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“ duomenis).

In vitro atsakas, nustatytas vieno kanalo potencialo fiksacijos eksperimentais, naudojant graužikų ląsteles, kuriose aptinkama CFTR raiška, membranos potencialus, nebūtinai atitinka *in vivo*

farmakodinaminį atsaką (pvz., chloridų kiekį prakaitu) arba klinikinę naudą. Tikslus mechanizmas, skatinantis ivakaftorą sustiprinti normalių ir kai kurių mutantinių CFTR formų vartų mechanizmo aktyvumą šioje sistemoje, nėra visiškai išaiškintas.

Farmakodinaminis poveikis

Ivakaftoro monoterapija

1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu pacientams su *G551D* mutacija viename *CFTR* geno alelyje ivakaftoras sąlygojo greitą (per 15 dienų), didelį (vidutinis chloridų kiekio prakaitu pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo atitinkamai -48 mmol/l [95 % PI -51, -45] ir -54 mmol/l [95 % PI -62, -47]) ir ilgalaikį (išsilaikiusį 48 savaites) chloridų koncentracijos prakaitu sumažėjimą.

Atliekant 5-ąjį tyrimą, 1 dalį, pacientams, kuriems nustatyta *CFTR* geno ne *G551D* vartų mechanizmo mutacija, gydymas ivakaftoru sąlygojo greitą (15 dienų) ir reikšmingą vidutinį -49 mmol/l (95 % PI -57, -41) chloridų kiekio prakaitu pokytį per 8 gydymo savaites nuo pradinio įvertinimo. Tačiau pacientams su *G970R-CFTR* mutacija absoliučiojo chloridų kiekio prakaitu pokyčio vidurkis (SN) 8 savaitę buvo -6,25 (6,55) mmol/l. Tyrimo 2 dalies rezultatai buvo panašūs į 1 dalies rezultatus. Kontrolinio apsilankymo po 4 savaičių (praėjus 4 savaitėms po ivakaftoro vartojimo pabaigos) metu nustatyta, kad vidutinės chloridų kiekio prakaitu vertės kiekvienoje grupėje tapo panašiomis į vertes, nustatytas prieš pradedant gydymą.

Atliekant 6-ąjį tyrimą, 6 metų ir vyresniems CF sergantiems pacientams, kuriems nustatyta *CFTR* geno *R117H* mutacija, gydymo skirtumas pagal vidutinį chloridų kiekio prakaitu pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites buvo -24 mmol/l (95 % PI -28, -20). Pogrupių analizėse pagal amžių gydymo skirtumas buvo -21,87 mmol/l (95 % PI: -26,46, -17,28) 18 metų arba vyresniems pacientams ir -27,63 mmol/l (95 % PI: -37,16, -18,10) 6-11 metų pacientams. Į šį tyrimą buvo įtraukti du pacientai nuo 12 iki 17 metų.

Ivakaftoro vartojimas derinant su tezakaftoru / ivakaftoru

Pacientams, kurie yra homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu, gydymo skirtumas tarp ivakaftoro, vartojamo derinant su tezakaftoru / ivakaftoru, ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį chloridų kiekio prakaitu pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo -10,1 mmol/l (95 % PI: -11,4, -8,8).

Pacientams, kurie yra heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems yra antroji mutacija, susijusi su liekamuoju CFTR aktyvumu, gydymo skirtumas pagal vidutinį absoliutųjį chloridų kiekio prakaitu pokytį nuo pradinio įvertinimo per 8 savaites buvo -9,5 mmol/l (95 % PI: -11,7, -7,3) tarp tezakaftoro / ivakaftoro ir placebo, bei -4,5 mmol/l (95 % PI: -6,7, -2,3) tarp ivakaftoro ir placebo.

Nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų pacientai, kurie buvo homozigotiniai arba heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir antrosios mutacijos, susijusios su likusiu CFTR aktyvumu, atžvilgiu, gydymo skirtumas pagal chlorido kiekio prakaitu vidutinį absoliutųjį pokytį per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -12,3 mmol/l (95 % PI: -15,3; -9,3) tezakaftoro / ivakaftoro grupėje.

Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru

Pacientams, kuriems buvo *F508del* mutacija viename alelyje ir mutacija antrajame alelyje, dėl to numatoma, kad CFTR baltymo negaminama arba CFTR baltymas neperneša chlorido ir nereaguoja į ivakaftorą bei tezakaftoro ir ivakaftoro derinį (minimalios funkcijos mutacija) *in vitro*, gydymo skirtumas tarp ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį chloridų kiekio prakaitu pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -41,8 mmol/l (95 % PI: -44,4, -39,3).

Pacientams, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu, gydymo skirtumas tarp ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro ir tezakaftoro / ivakaftoro pagal vidutinį absoliutųjį chloridų kiekio prakaitu pokytį per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -45,1 mmol/l (95 % PI: -50,1; -40,1).

Pacientams, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo mutacija antrajame alelyje su vartų mechanizmo defektu arba liekamuoju *CFTR* aktyvumu, gydymo skirtumas tarp ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro ir kontrolinės grupės (ivakaftoro monoterapijos grupės kartu su tezakaftoro / ivakaftoro grupe) pagal vidutinį absoliutųjį chloridų kiekio prakaitė pokytį per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -23,1 mmol/l (95 % PI: -26,1; -20,1).

Nuo 6 iki mažiau nei 12 metų pacientams, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija, chloridų kiekio prakaitė vidutinis absoliutusias pokytis per 24 savaites (n = 60) nuo pradinio įvertinimo (n = 62) buvo -60,9 mmol/l (95 % PI: -63,7; -58,2).* Chlorido kiekio prakaitė vidutinis absoliutusias pokytis per 12 savaičių nuo pradinio įvertinimo (n = 59) buvo -58,6 mmol/l (95 % PI: -61,1; -56,1).

* Buvo turimi ne visų dalyvių, įtrauktų į analizes, visų kontrolinių apsilankymų duomenys, ypač nuo 16 savaitės. Galimybes surinkti duomenis po 24 savaičių apsunkino COVID-19 pandemija. 12 savaičių duomenis pandemija paveikė mažiau.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ivakaftoro monoterapija

1–asis ir 2–asis tyrimai: tyrimai, kuriuose dalyvavo CF sergantys pacientai, kuriems nustatytos G551D vartų mechanizmo mutacijos

Ivakaftoro veiksmingumas buvo vertinamas atliekant du III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus, daugiacentrius tyrimus, kuriuose dalyvavo kliniškai stabilūs CF sergantys pacientai, kuriems bent 1 alelyje nustatyta *CFTR* geno *G551D* mutacija ir kuriems prognozuojamas $FEV_1 \geq 40\%$.

Abiejuose tyrimuose pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta greta jiems skirtų vaistų nuo CF (tobramicino, dornazės alfa) 48 savaites kas 12 valandų kartu su riebalų turinčiu maistu vartoti 150 mg ivakaftoro arba placebo. Vartoti inhaliuojamąjį hipertonišį natrio chloridą nebuvo leista.

1-ojo tyrimo metu buvo vertinamas 161 pacientas, kuris buvo 12 metų arba vyresnis; 122 (75,8 %) pacientams nustatyta *F508del* mutacija antrajame alelyje. Tyrimo pradžioje placebo grupės pacientai kai kuriuos vaistinius preparatus vartojo dažniau nei ivakaftoro grupės pacientai. Tarp šių vaistinių preparatų buvo dornazė alfa (73,1 % ir 65,1 %), salbutamolis (53,8 % ir 42,2 %), tobramicinas (44,9 % ir 33,7 %) bei salmeterolis/flutikazonas (41,0 % ir 27,7 %). Pradinio įvertinimo metu vidutinis prognozuojamas FEV_1 buvo 63,6 % (intervalas: nuo 31,6 % iki 98,2 %), vidutinis amžius buvo 26 metai (intervalas: 12–53 metai).

Atliekant 2-ąjį tyrimą buvo vertinami 52 pacientai, kurie atrankos metu buvo 6–11 metų; kūno svorio vidurkis (SN) buvo 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientams buvo nustatyta *F508del* mutacija antrajame alelyje. Pradinio įvertinimo metu vidutinis prognozuojamas FEV_1 buvo 84,2 % (intervalas: nuo 44,0 % iki 133,8 %), vidutinis amžius buvo 9 metai (intervalas: 6-12 metų); 8 (30,8 %) pacientų placebo grupėje ir 4 (15,4 %) pacientų ivakaftoro grupėje FEV_1 sudarė mažiau kaip 70 % pradinio įvertinimo metu prognozuoto rodiklio.

Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV_1 pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites.

Gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV_1 pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 10,6 procentinio punkto (8,6, 12,6) 1-ojo tyrimo metu ir 12,5 procentinio punkto (6,6, 18,3) 2-ojo tyrimo metu. Gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį santykinį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV_1 pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 17,1 % (13,9, 20,2) 1-ojo tyrimo metu ir

15,8 % (8,4, 23,2) 2-ojo tyrimo metu. Vidutinis FEV₁ (l) pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites 1-ojo tyrimo metu buvo 0,37 l ivakaftoro grupėje ir 0,01 l placebo grupėje, 2-ojo tyrimo metu buvo 0,30 l ivakaftoro grupėje ir 0,07 l placebo grupėje. Abiejų tyrimų metu FEV₁ pagerėjimas greitai prasidėjo (15-ąją dieną) ir truko 48 savaites.

1-ojo tyrimo metu pacientams nuo 12 iki 17 metų gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 11,9 procentinio punkto (5,9, 17,9). 2-ojo tyrimo metu pacientams, kurių pradinis prognozuojamas FEV₁ viršijo 90 %, gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 6,9 procentinio punkto (-3,8, 17,6).

Kliniškai reikšmingų antraeilių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Ivakaftoro poveikis kitoms 1-ojo ir 2-ojo tyrimų veiksmingumo vertinamosioms baigtims

| Vertinamoji baigtis | 1-asis tyrimas | | 2-asis tyrimas | |
|---|--|----------|--|----------|
| | Gydymo skirtumas ^a (95 % PI) | P vertė | Gydymo skirtumas ^a (95 % PI) | P vertė |
| Vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal CFQ-R^b kvėpavimo domeno balą (taškai)^c | | | | |
| Per 24 savaites | 8,1 (4,7, 11,4) | < 0,0001 | 6,1 (-1,4, 13,5) | 0,1092 |
| Per 48 savaites | 8,6 (5,3, 11,9) | < 0,0001 | 5,1 (-1,6, 11,8) | 0,1354 |
| Santykinė plaučių ligų paūmėjimo rizika | | | | |
| Per 24 savaites | 0,40 ^d | 0,0016 | NA | NA |
| Per 48 savaites | 0,46 ^d | 0,0012 | NA | NA |
| Vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal kūno svorį (kg) | | | | |
| Per 24 savaites | 2,8 (1,8, 3,7) | < 0,0001 | 1,9 (0,9, 2,9) | 0,0004 |
| Per 48 savaites | 2,7 (1,3, 4,1) | 0,0001 | 2,8 (1,3, 4,2) | 0,0002 |
| Vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal KMI (kg/m²) | | | | |
| Per 24 savaites | 0,94 (0,62, 1,26) | < 0,0001 | 0,81 (0,34, 1,28) | 0,0008 |
| Per 48 savaites | 0,93 (0,48, 1,38) | < 0,0001 | 1,09 (0,51, 1,67) | 0,0003 |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal z balus | | | | |
| Svorio pagal amžių z balas per 48 savaites ^e | 0,33 (0,04, 0,62) | 0,0260 | 0,39 (0,24, 0,53) | < 0,0001 |
| KMI pagal amžių z balas per 48 savaites ^e | 0,33 (0,002, 0,65) | 0,0490 | 0,45 (0,26, 0,65) | < 0,0001 |

PI: pasikliautinis intervalas; NA: neanalizuota dėl mažo reikšminių dažnio

^a Gydymo skirtumas = ivakaftoro poveikis – placebo poveikis

^b CFQ-R: peržiūrėta cistinės fibrozės anketa yra su CF liga ir sveikata susijusi gyvenimo kokybės įvertinimo priemonė.

^c 1-ojo tyrimo duomenys paremti jungtiniais suaugusiųjų / paauglių CFQ-R ir 12-13 metų vaikų CFQ-R duomenimis; 2-ojo tyrimo duomenys – vaikų nuo 6 iki 11 metų CFQ-R duomenimis.

^d Laiko iki pirmojo plaučių ligų paūmėjimo santykinė rizika

^e Jaunesniems kaip 20 metų tiriamiesiems (CDC vystymosi schemas)

5-asis tyrimas: tyrimas, kuriame dalyvavo CF sergantys pacientai, kuriems nustatytos ne G551D vartų mechanizmo mutacijos

5-asis tyrimas buvo III fazės, dviejų dalių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, kryžminis tyrimas (1 dalis), kurį sekė 16 savaičių trukmės atvirasis tęstinis tyrimo laikotarpis (2 dalis), skirtas ivakaftoro veiksmingumui ir saugumui 6 metų ir vyresniems CF sergantiems pacientams, kuriems nustatyta *CFTR* geno *G970R* arba ne *G551D* vartų mechanizmo mutacija (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* arba *G1349D*), įvertinti.

1 dalyje pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta greta jiems skirtų vaistų nuo CF 8 savaites kas 12 valandų kartu su riebalų turinčiu maistu vartoti 150 mg ivakaftoro arba placebo, ir jie buvo perkelti į kitą gydymo grupę kitoms 8 savaitėms po 4-8 savaičių preparato pašalinimo iš organizmo laikotarpio. Vartoti inhaliuojamąjį hipertonišią fiziologinį skystį nebuvo leista. 2 dalies metu visi pacientai dar 16 savaičių vartojo ivakaftorą tokiu pat būdu, kaip 1 dalyje. Nuolatinis gydymas ivakaftoru truko 24 savaites pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo placebo ir ivakaftoru seka, ir 16 savaičių – kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo ivakaftoru ir placebo seka.

Į tyrimą buvo įtraukti trisdešimt devyni pacientai (vidutinis amžius – 23 metai), kurių pradinis FEV₁ buvo ≥ 40 % už prognozuojamą (vidutinis prognozuojamas buvo FEV₁ 78 % [intervalas: nuo 43 % iki 119 %]). Šešiasdešimt dviem procentams (24 iš 39) iš jų nustatyta *F508del-CFTR* mutacija antrajame alelyje. Iš viso 36 pacientai perėjo į 2 dalį (po 18 kiekvienoje gydymo sekoje).

5-ojo tyrimo 1 dalyje pradinio įvertinimo metu vidutinis procentinis prognozuojamas FEV₁ placebo gydomiems pacientams buvo 79,3 %, ivakaftoru gydomiems pacientams ši vertė buvo 76,4 %. Vidutinė bendroji vertė po pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 76,0 % ir 83,7 %. Vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo per 8 savaites (pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis) buvo 7,5 % ivakaftoro laikotarpiu ir 3,2 % placebo laikotarpiu. Nustatytas gydymo skirtumas (95 % PI) tarp ivakaftoro ir placebo buvo 10,7 % (7,3, 14,1) ($P < 0,0001$).

Ivakaftoro poveikis visai 5-ojo tyrimo populiacijai (įskaitant antrines vertinamąsias veiksmingumo baigtis – absoliutųjį pokytį pagal KMI per 8 gydymo savaites ir absoliutųjį pokytį pagal CFQ-R kvėpavimo domeno balą per 8 gydymo savaites) ir pagal atskirą mutaciją (absoliutusias pokytis pagal chloridų kiekį prakaito ir procentinį prognozuojamą FEV₁ per 8 savaites) parodytas 7 lentelėje. Remiantis klinikiniu (procentinio prognozuojamo FEV₁) bei farmakodinaminiu (chloridų kiekio prakaito) atsaku į ivakaftorą, veiksmingumo pacientams su *G970R* mutacija nustatyti nepavyko.

7 lentelė. Ivakaftoro poveikis veiksmingumo kintamiesiems bendrojoje populiacijoje ir pagal specifines CFTR mutacijas

| Absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV ₁ pokytis | KMI (kg/m ²) | CFQ-R kvėpavimo domeno balas (taškai) |
|---|--|--|
| Per 8 savaites | Po 8 savaitių | Per 8 savaites |
| Visi pacientai (N = 39) Rezultatai pateikiami kaip vidutinis (95 % PI) pokytis nuo pradinio įvertinimo ivakaftoru ir placebo gydomiems pacientams: | | |
| 10,7 (7,3, 14,1) | 0,66 (0,34, 0,99) | 9,6 (4,5, 14,7) |
| Pacientai, sugrupuoti pagal mutacijų tipus (n) Rezultatai pateikiami kaip vidutinis (minimalus, maksimalus) pokytis nuo pradinio įvertinimo ivakaftoru gydomiems pacientams po 8 savaitių*: | | |
| Mutacija (n) | Absoliutusias pokytis pagal chloridų kiekį prakaitu (mmol/l) | Absoliutusias pokytis pagal procentinį prognozuojamą FEV ₁ (procentiniais punktais) |
| | Po 8 savaitių | Po 8 savaitių |
| G1244E (5) | -55 (-75, -34) | 8 (-1, 18) |
| G1349D (2) | -80 (-82, -79) | 20 (3, 36) |
| G178R (5) | -53 (-65, -35) | 8 (-1, 18) |
| G551S (2) | -68 [†] | 3 [†] |
| G970R [#] (4) | -6 (-16, -2) | 3 (-1, 5) |
| S1251N (8) | -54 (-84, -7) | 9 (-20, 21) |
| S1255P (2) | -78 (-82, -74) | 3 (-1, 8) |
| S549N (6) | -74 (-93, -53) | 11 (-2, 20) |
| S549R (4) | -61 ^{††} (-71, -54) | 5 (-3, 13) |

* Statistinio tyrimo neatlikta dėl mažo atskirų mutacijų kiekio.

† Rodo vieno paciento su G551S mutacija rezultatus su duomenimis laiko momentu po 8 savaitių.

†† n = 3, atliekant absoliučiojo pokyčio pagal chloridų kiekį prakaitu analizę.

Sukelia splaisingo defektą, dėl to ląstelės paviršiuje yra mažai CFTR baltymo arba jo nėra.

5-ojo tyrimo 2 dalyje absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio vidurkis (SN) po 16 savaitių (pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo ivakaftoru ir placebo seka) nuolatinio gydymo ivakaftoru buvo 10,4 % (13,2 %). Kontrolinio apsilankymo metu, praėjus 4 savaitėms po ivakaftoro vartojimo pabaigos, absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio nuo 2 dalies 16-osios savaitės vidurkio (SN) vertės buvo -5,9 % (9,4 %). Pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo placebo ir ivakaftoru seka, nustatytas tolesnis 3,3 % (9,3 %) procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio po dar 16 savaitių gydymo ivakaftoru vidurkis (SN). Kontrolinio apsilankymo metu, praėjus 4 savaitėms po ivakaftoro vartojimo pabaigos, absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio nuo 2 dalies 16-osios savaitės vidurkio (SN) vertės buvo -7,4 % (5,5 %).

3-asis tyrimas: CF sergančių pacientų, kuriems nustatyta CFTR geno F508del mutacija, tyrimas

3-asis tyrimas (A dalis) buvo 16 savaitių, atsitiktinių imčių santykiu 4:1, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių II fazės ivakaftoro (150 mg kas 12 valandų) tyrimas, kuriame dalyvavo 140 CF sergančių 12 metų ir vyresnių pacientų, kurie buvo homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu ir kuriems prognozuojamas FEV₁ ≥ 40 %.

Vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo per 16 savaitių (pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis) buvo 1,5 procentinio punkto ivakaftoro grupėje ir -0,2 procentinio punkto placebo grupėje. Apskaičiuotas gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 1,7 procentinio punkto (95 % PI -0,6, 4,1); šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (P = 0,15).

4-asis tyrimas: atvirasis testinis tyrimas

4-ojo tyrimo metu pacientams, kurie baigė gydymą placebo 1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu, buvo skirtas gydymas ivakaftoru, o ivakaftorą vartoję pacientai toliau jį vartojo mažiausiai 96 savaites, t. y., gydymo ivakaftoru trukmė buvo mažiausiai 96 savaitės placebo / ivakaftoro grupėje ir mažiausiai 144 savaitės ivakaftoro / ivakaftoro grupėje.

Šimtas keturiasdešimt keturi (144) 1-ojo tyrimo pacientai buvo perkelti į 4-ąjį tyrimą: 67 placebo / ivakaftoro grupėje ir 77 ivakaftoro / ivakaftoro grupėje. Keturiasdešimt aštuoni (48) 2-ojo tyrimo pacientai buvo perkelti į 4-ąjį tyrimą: 22 placebo / ivakaftoro grupėje ir 26 ivakaftoro / ivakaftoro grupėje.

8 lentelėje pateikiami vidutinio (SN) absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio rezultatai abiejose pacientų grupėse. Placebo / ivakaftoro grupės pacientams pradinis procentinis prognozuojamas FEV₁ yra 4-ojo tyrimo vertė, o ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams pradinė vertė yra 1-ojo ir 2-ojo tyrimų vertė.

8 lentelė. Ivakaftoro poveikis procentiniam prognozuojamam FEV₁ 4-ojo tyrimo metu

| Pirminis tyrimas ir gydymo grupė | Gydymo ivakaftoru trukmė (savaitėmis) | Absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV ₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais) | |
|----------------------------------|---------------------------------------|---|--------------------------|
| | | N | Vidurkis (SN) |
| 1-asis tyrimas | | | |
| Ivakaftoras | 48* | 77 | 9,4 (8,3) |
| | 144 | 72 | 9,4 (10,8) |
| Placebas | 0* | 67 | -1,2 (7,8) [†] |
| | 96 | 55 | 9,5 (11,2) |
| 2-asis tyrimas | | | |
| Ivakaftoras | 48* | 26 | 10,2 (15,7) |
| | 144 | 25 | 10,3 (12,4) |
| Placebas | 0* | 22 | -0,6 (10,1) [†] |
| | 96 | 21 | 10,5 (11,5) |

* Gydymas buvo vykdomas 48 savaičių trukmės dvigubai koduoto, kontroliuojamo III fazės tyrimo metu.

[†] Pokytis nuo ankstesnio tyrimo pradinio įvertinimo po 48 savaičių trukmės gydymo placebo.

Lyginant vidutinį (SN) absoliutųjį procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytį nuo 4-ojo tyrimo pradinio įvertinimo ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams (n = 72), kurie buvo perkelti iš 1-ojo tyrimo, absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio vidurkis (SN) buvo 0,0 % (9,05), o ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams (n = 25), kurie buvo perkelti iš 2-ojo tyrimo, ši vertė buvo 0,6 % (9,1). Tai rodo, kad ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams pradinio tyrimo 48 savaitę (nuo 0 dienos iki 48 savaitės pabaigos) nustatytas procentinio prognozuojamo FEV₁ pagerėjimas išliko iki 144 savaitės pabaigos. Papildomo pagerėjimo 4-ojo tyrimo metu (nuo 48 savaitės pabaigos iki 144 savaitės pabaigos) nenustatyta.

1-ojo tyrimo placebo / ivakaftoro grupės pacientams anualizuotas plaučių ligų paūmėjimo dažnis pradinio tyrimo metu buvo didesnis, kai pacientai vartojo placebo (1,34 reiškinio per metus) nei tolesnio 4-ojo tyrimo metu, kai pacientai buvo perkelti vartoti ivakaftorą (0,48 reiškinio per metus nuo 1-osios dienos iki 48 savaitės pabaigos ir 0,67 reiškinio per metus nuo 48 savaitės pabaigos iki 96 savaitės pabaigos). 1-ojo tyrimo ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams, kai pacientai vartojo ivakaftorą, anualizuotas plaučių ligų paūmėjimo dažnis buvo 0,57 reiškinio per metus nuo 1-osios dienos iki 48 savaitės pabaigos. Kai pacientai buvo perkelti į 4-ąjį tyrimą, anualizuotas plaučių ligų paūmėjimo dažnis buvo 0,91 reiškinio per metus nuo 1-osios dienos iki 48 savaitės pabaigos ir 0,77 reiškinio per metus nuo 48 savaitės pabaigos iki 96 savaitės pabaigos.

Pacientams, kurie buvo perkelti iš 2-ojo tyrimo, bendras reiškinų dažnis buvo mažas.

6-asis tyrimas: CF sergančių pacientų, kuriems nustatyta CFTR geno R117H mutacija, tyrimas

6-ojo tyrimo metu buvo vertinami 69 pacientai, kurie buvo 6 metų arba vyresni; 53 (76,8 %) pacientams nustatyta *F508del* mutacija antrajame alelyje. Patvirtintas *R117H* poli T variantas buvo 5T 38 pacientams ir 7T 16 pacientų. Pradinio įvertinimo metu vidutinis prognozuojamas FEV₁ buvo 73 % (intervalas: nuo 32,5 % iki 105,5 %) ir vidutinis amžius buvo 31 metai (intervalas: nuo 6 iki 68 metų). Vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis per 24 savaites (pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis) buvo 2,57 procentinio punkto ivakaftoro grupėje ir 0,46 procentinio punkto placebo grupėje. Apskaičiuotas gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 2,1 procentinio punkto (95 % PI -1,1, 5,4).

Buvo atlikta iš anksto suplanuota pogrupių analizė, į kurią buvo įtraukti 18 metų ir vyresni pacientai (26 pacientai, vartojantys placebo, ir 24 pacientai, vartojantys ivakaftorą). Gydymas ivakaftoru sąlygojo vidutinį absoliutųjį procentinio prognozuojamo FEV₁ 4,5 procentinio punkto pokytį per 24 savaites ivakaftoro grupėje, palyginti su -0,46 procentinio punkto pokyčiu placebo grupėje. Apskaičiuotas gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 5,0 procentinio punkto (95 % PI 1,1, 8,8).

Atliekant pacientų, kuriems patvirtintas *R117H-5T* genetinis variantas, pogrupių analizę, vidutinio absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 5,3 % (95 % PI 1,3, 9,3). Pacientams, kuriems patvirtintas *R117H-7T* genetinis variantas, gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 0,2 % (95 % PI -8,1, 8,5).

Vertinant antrines vertinamąsias veiksmingumo baigtis, gydymo skirtumų tarp ivakaftoro ir placebo nenustatyta pagal absoliutųjį pokytį pagal KMI nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites arba pagal laiką iki pirmojo plaučių ligų paūmėjimo. Gydymo skirtumų nustatyta pagal absoliutųjį pokytį pagal CFQ-R kvėpavimo domeno balą per 24 savaites (gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo per 24 savaites buvo 8,4 [95 % PI 2,2, 14,6] punkto) ir pagal vidutinį pokytį pagal chloridų kiekį prakaitu nuo pradinio įvertinimo (žr. „Farmakodinaminis poveikis“).

Ivakaftoro vartojimas derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru

Ivakaftoro veiksmingumas ir saugumas vartojant derinant su tezakaftoru / ivakaftoru CF sergantiems 12 metų ir vyresniems pacientams buvo vertinamas dviem klinikiniais tyrimais: 24 savaitių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo 504 pacientai, homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu, ir atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu ir ivakaftoru kontroliuojamu, 2 laikotarpių, 3 gydymo grupių, 8 savaitių kryžminiu tyrimu, kuriame dalyvavo 224 pacientai, heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems yra antroji mutacija, susijusi su liekamuoju CFTR aktyvumu. Ilgalaikis šio derinio vartojimo saugumas ir veiksmingumas abiejose pacientų populiacijose taip pat buvo vertinamas. Daugiau žr. tezakaftoro / ivakaftoro preparato charakteristikų santraukoje.

Ivakaftoro vartojimo derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru veiksmingumas ir saugumas 12 metų ir vyresniems pacientams buvo vertinamas trimis III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais (pacientai, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija antrajame alelyje, n = 403) ir veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamais (pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu, n = 107, arba heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo vartų mechanizmo arba liekamojo CFTR aktyvumo mutacija antrajame alelyje, n = 258) atitinkamai 24, 4 ir 8 savaitių tyrimais. Visų tyrimų pacientai galėjo dalyvauti atviruosiuose, papildomuose 96 savaitių trukmės tyrimuose. Daugiau žr. ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacija

Ivakaftoro vartojimas kartu su tezakaftoru / ivakaftoru

Veiksmingumas ir saugumas pacientams nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų (vidutinis amžius 8,6 metų) buvo vertinamas atliekant 8 savaitių, dvigubai koduotą III fazės tyrimą, kuriame dalyvavę 67 pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 4:1 atrinkti į ivakaftoro derinio su tezakaftoru / ivakaftoru grupę arba į koduotą grupę. Keturiasdešimt du pacientai buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos (F/F) atžvilgiu ir 12 buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir antrosios mutacijos, susijusios su likusiu *CFTR* aktyvumu (F/RF), atžvilgiu. Daugiau informacijos žr. tezakaftoro / ivakaftoro preparato charakteristikų santraukoje.

Ivakaftoro vartojimas kartu su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru

Farmakokinetika, veiksmingumas ir saugumas pacientams nuo 6 iki mažiau nei 12 metų (vidutinis amžius pradinio įvertinimo metu – 9,3 metų), kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija, buvo vertinami atliekant 24 savaitių trukmės atvirąjį tyrimą, kuriame dalyvavo 66 pacientai. Pacientai galėjo dalyvauti atviruosiuose, papildomuose 96 savaitių trukmės tyrimuose. Daugiau žr. ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro preparato charakteristikų santraukoje.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Kalydeco tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant cistinę fibrozę (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Ivakaftoro farmakokinetika sveikiems suaugusiems savanoriams ir CF sergantiems pacientams yra panaši.

Sveikiems savanoriams po valgio išgėrus vieną 150 mg dozę, AUC ir C_{max} vidurkis (\pm SN) buvo atitinkamai 10 600 (5 260) ng*val./ml ir 768 (233) ng/ml. Po kiekvieno vartojimo kas 12 valandų pusiausvyrinė ivakaftoro koncentracija plazmoje buvo pasiekta praėjus 3–5 paroms, kumuliacijos koeficientas buvo 2,2–2,9.

Absorbcija

Išgėrus kelias ivakaftoro dozes, ivakaftoro ekspozicija bendrai didėjo su doze nuo 25 mg kas 12 valandų iki 450 mg kas 12 valandų. Išgėrus ivakaftoro su riebalų turinčiu maistu, ivakaftoro ekspozicija padidėjo maždaug 2,5–4 kartus. Vartojant derinyje su tezakaftoru ir eleksakaftoru, AUC padidėjo panašiai (atitinkamai maždaug 3 kartus ir 2,5–4 kartus). Todėl gydant ivakaftoro monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, ivakaftorą reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. t_{max} mediana (intervalas) vartojant pavalgį yra maždaug 4,0 (3,0; 6,0) valandos.

Ivakaftoro granulių (2 × 75 mg paketėliai) biologinis prieinamumas yra panašus kaip 150 mg tabletės, skiriant kartu su riebalų turinčiu maistu sveikiems suaugusiems tiriamiesiems. Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinio vidurkio santykis (90 % PI), granules lyginant su tabletėmis, buvo 0,951 (0,839, 1,08) vertinant $AUC_{0-\infty}$ ir 0,918 (0,750, 1,12) vertinant C_{max} . Maisto poveikis ivakaftoro absorbcijai vartojant abi formas, t. y., tabletes ir granules, yra panašus.

Pasiskirstymas

Maždaug 99 % ivakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, visų pirma su alfa 1-rūgšties glikoproteinu ir albuminu. Ivakaftoras nesijungia su žmogaus raudonaisiais kraujo kūneliais. Sveikiems savanoriams 7 dienas kas 12 valandų po valgio gėrus 150 mg ivakaftoro, tariamojo pasiskirstymo tūrio vidurkis (\pm SN) buvo 353 (122) l.

Biotransformacija

Ivakaftoras žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas. *In vitro* ir *in vivo* tyrimai rodo, kad ivakaftorą daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Žmogaus organizme M1 ir M6 yra du pagrindiniai ivakaftoro metabolitai. M1 atitinka maždaug vieną šeštadalį ivakaftoro stiprumo ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M6 atitinka mažiau nei vieną penkiasdešimtąją dalį ivakaftoro stiprumo ir nėra laikomas farmakologiškai veikliu.

CYP3A4*22 heterozigotinio genotipo poveikis ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro ekspozicijai atitinka kartu vartojamo silpno CYP3A4 inhibitoriaus poveikį, kuris nėra kliniškai reikšmingas. Manoma, kad ivakaftoro, tezakaftoro arba eleksakaftoro dozės koreguoti nereikia. Tikėtina, kad CYP3A4*22 homozigotinio genotipo pacientams poveikis bus stipresnis. Tačiau duomenų apie tokius pacientus nėra.

Eliminacija

Didžioji dalis sveikų savanorių išgerto ivakaftoro (87,8 %) buvo pašalinta su išmatomis po biotransformacijos. Pagrindiniai metabolitai M1 ir M6 sudarė maždaug 65 % visos pašalintos dozės: 22 % sudarė M1 ir 43 % – M6. Nežymus ivakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs pirminis junginys. Tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas, po valgio išgėrus vieną dozę, buvo maždaug 12 valandų. Tariamasis ivakaftoro klirensas (CL/F) sveikiems tiriamiesiems ir CF sergantiems pacientams buvo panašus. Vienkartinės 150 mg dozės vidutinis CL/F (\pm SN) sveikiems tiriamiesiems buvo 17,3 (8,4) l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Ivakaftoro farmakokinetika laiko arba 25–250 mg dozės atžvilgiu iš esmės yra tiesinė.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Suaugusiems tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*, 7–9 balai), po vienos 150 mg ivakaftoro dozės ivakaftoro C_{max} buvo panaši (vidurkis [\pm SN] buvo 735 [331] ng/ml), tačiau ivakaftoro $AUC_{0-\infty}$ buvo maždaug du kartus padidėjęs (vidurkis [\pm SN] buvo 16 800 [6 140] ng*val./ml), lyginant su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais. Pusiausvyrinės būsenos ivakaftoro ekspozicijos prognozavimo modeliavimas parodė, kad sumažinus dozę nuo 150 mg kas 12 val. iki 150 mg kartą per parą, suaugusiųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pusiausvyrinės būsenos C_{min} vertės būtų panašios kaip ir suaugusiųjų, kurių kepenų funkcija nėra sutrikusi, vartojusių 150 mg dozę kas 12 val.

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*, 7-9 balų), 10 dienų vartojus daugkartinės tezakaftoro ir ivakaftoro arba ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro dozes, ivakaftoro AUC padidėjo maždaug 50 %.

Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal *Child Pugh*, 10-15 balų) poveikis ivakaftoro monoterapijos arba vartojimo derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru farmakokinetikai neištirtas. Ekspozicijos padidėjimo laipsnis šiems pacientams nežinomas, bet tikėtina, kad jis bus didesnis nei pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas.

Tinkamo vartojimo ir dozės koregavimo rekomendacijos pateikiamos 3 lentelėje 4.2 skyriuje.

Sutrikusi inkstų funkcija

Ivakaftoro monoterapijos arba vartojimo derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru farmakokinetikos pacientams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, tyrimų neatlikta. Žmonių ivakaftoro monoterapijos farmakokinetikos tyrimas parodė minimalų ivakaftoro ir jo metabolitų pašalinimą su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik 6,6 % viso radioaktyvumo). Nežymus ivakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs pirminis junginys (mažiau kaip 0,01 %, išgėrus vieną 500 mg dozę).

Pacientams, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (30 ml/min. arba mažesnis kreatinino klirensas) arba galutinės stadijos inkstų liga, ivakaftoro monoterapiją arba vartojimą derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru rekomenduojama skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rasė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, rasė ivakaftoro farmakokinetikai baltaodžiams (n = 379) ir ne baltaodžiams (n = 29) pacientams kliniškai reikšmingo poveikio neturėjo.

Lytis

Ivakaftoro monoterapijos arba vartojimo derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru farmakokinetikos parametrai vyrams ir moterims yra panašūs.

Senyvi žmonės

Į klinikinius ivakaftoro monoterapijos arba gydymo ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru deriniu tyrimus buvo įtraukta per mažai 65 metų ar vyresnių pacientų, kad būtų galima nustatyti, ar jų farmakokinetikos parametrai yra panašūs į jaunesnių suaugusiųjų.

Senyvų pacientų (65-72 metų) ivakaftoro vartojimo derinant su tezakaftoru farmakokinetikos parametrai yra panašūs į jaunesnių suaugusiųjų.

Vaikų populiacija

Numatoma ivakaftoro ekspozicija, remiantis ivakaftoro koncentracija, nustatyta II ir III fazės tyrimų metu, naudojant populiacijos farmakokinetikos analizę, pateikiama pagal amžiaus grupę 9 lentelėje.

9 lentelė. Vidutinė (SN) ivakaftoro ekspozicija pagal amžiaus grupę

| Amžiaus grupė | Dozė | C _{min, ss} (ng/ml) | AUC _{τ, ss} (ng*val./ml) |
|--|-----------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 12 mėnesių (nuo 5 kg iki < 7 kg) * | 25 mg kas 12 h | 336 | 5 410 |
| Nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 12 mėnesių (nuo 7 kg iki < 14 kg) | 50 mg kas 12 h | 508 (252) | 9 140 (4 200) |
| Nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių (nuo 7 kg iki < 14 kg) | 50 mg kas 12 h | 440 (212) | 9 050 (3 050) |
| Nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių (nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg) | 75 mg kas 12 h | 451 (125) | 9 600 (1 800) |
| 2-5 metų pacientai (< 14 kg) | 50 mg kas 12 h | 577 (317) | 10 500 (4 260) |
| 2-5 metų pacientai (nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg) | 75 mg kas 12 h | 629 (296) | 11 300 (3 820) |
| 6-11 metų pacientai † (nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg) | 75 mg kas 12 h | 641 (329) | 10 760 (4 470) |
| 6-11 metų pacientai † (≥ 25 kg) | 150 mg kas 12 h | 958 (546) | 15 300 (7 340) |
| 12-17 metų pacientai | 150 mg kas 12 h | 564 (242) | 9 240 (3 420) |
| Suaugusieji (≥ 18 metų) | 150 mg kas 12 h | 701 (317) | 10 700 (4 100) |

* Vertės paremtos vieno paciento duomenimis; standartinio nuokrypio nepranešta.

† Ekspozicijos 6-11 metų pacientams yra prognozinės, pagrįstos populiacijos farmakokinetikos (FK) modeliavimu, naudojant gautus šios amžiaus grupės duomenis.

Ivakaftoro, vartojamo derinyje su tezakaftoru ir su tezakaftoru / eleksakaftoru, ekspozicija pateikta 10 lentelėje.

10 lentelė. Vidutinė (SN) ivakaftoro, vartojamo derinyje, ekspozicija pagal amžiaus grupę

| Amžiaus grupė | Dozė | Ivakaftoro vidurkis (SN) AUC _{0-12 h,ss} (ng*val./ml) |
|---|---|---|
| Vaikai (nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų; < 30 kg) n = 71 | tezakaftoro 50 mg qd/ ivakaftoro 75 mg kas 12 val. | 7 100 (1 950) |
| Vaikai (nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų; ≥ 30 kg)* n = 51 | tezakaftoro 100 mg qd/ ivakaftoro 150 mg kas 12 val. | 11 800 (3 890) |
| Pacientai paaugliai (nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų) n = 97 | tezakaftoro 100 mg qd/ ivakaftoro 150 mg kas 12 val. | 11 400 (5 500) |
| Suaugę pacientai (18 metų ir vyresni) n = 389 | | 11 400 (4 140) |
| Vaikai (nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų; < 30 kg) n = 36 | eleksakaftoro 100 mg qd/ tezakaftoro 50 mg qd/ ivakaftoro 75 mg kas 12 val. | 9 780 (4 500) |

| Amžiaus grupė | Dozė | Ivakaftoro vidurkis (SN) AUC _{0-12 h,ss} (ng*val./ml) |
|---|---|--|
| Vaikai (nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų; ≥ 30 kg) n = 30 | eleksakaftoro 200 mg qd/ tezakaftoro 100 mg qd/ ivakaftoro 150 mg kas 12 val. | 17 500 (4 970) |
| Pacientai paaugliai (nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų) n = 69 | | 10 600 (3 350) |
| Suaugę pacientai (18 metų ir vyresni) n = 186 | | 12 100 (4 170) |

* Ekspozicijos esant nuo ≥ 30 kg iki < 40 kg svorio intervalui yra prognozinės, pagrįstos populiacijos FK modeliu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Nėštumas ir vaisingumas

Ivakaftoras buvo susijęs su nežymiu sėklinių pūslelių svorio sumažėjimu, bendro vaisingumo rodiklio ir vaikingumo skaičiaus sumažėjimu patelėms, kurios poravosi su gydomais patiniais, taip pat su reikšmingu geltonkūnio ir implantacijos vietų skaičiaus sumažėjimu, su tolesniu vidutinio vados dydžio ir vidutinio gyvybingų embrionų kiekiu vienai vadaui sumažėjimu gydytomis patelėms. Tiriant vaisingumą, duodant dozes, nesukeliančias nepageidaujamo poveikio (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), ekspozicijos lygis maždaug 4 kartus viršija sistemine ivakaftoro ir jo metabolitų ekspoziciją suaugusiems žmonėms vartojant vien ivakaftoro maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę. Vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms nustatytas ivakaftoro perdavimas per placenta.

Prenatalinis ir postnatalinis vystymasis

Ivakaftoras sumažino išgyvenamumo ir laktacijos rodiklius ir sumažino jauniklių kūno svorį. Tiriant palikuonių gyvybingumą ir augimą duodant NOAEL, ekspozicijos lygis maždaug 3 kartus viršija sistemine ivakaftoro ir jo metabolitų ekspoziciją suaugusiems žmonėms vartojant vien ivakaftoro maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Žiurkių jaunikliams nuo 7 iki 35 paros po jų atsivedimo, kai ivakaftoro ekspozicija 0,22 karto viršijo maksimalią rekomenduojamą žmogui dozę, remiantis sistetine ivakaftoro ir jo metabolitų ekspozicija, vartojant vien ivakaftorą, nustatyti kataraktos atvejai. Šio pokyčio neaptikta žiurkių patelių, kurios buvo gydomos ivakaftoru nuo 7 iki 17 vaikingumo paros, vaisiams, žiurkių jaunikliams, į kurių organizmą ivakaftoro pateko per patelės pieną iki 20 paros po atsivedimo, 7 savaičių amžiaus žiurkėms arba 3,5-5 mėnesių amžiaus šunims, kurie buvo gydomi ivakaftoru. Galima šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė monohidratas
Hipromeliozės acetato sukcinatas
Kroskarmeliozės natrio druska

Natrio laurilsulfatas (E487)
Bevandenio koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletę dengianti plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (PEG 3350)
Talkas
Indigokarminas (E132)
Karnaubo vaškas

Spausdinimo rašalas

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis (E1520)
Amoniaکو koncentruotas tirpalas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Termoformos (polichlorotrifluoroetileno [PCTFE]/folijos) lizdinė plokštelė arba didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, folija dengtu indukcinio izoliaciniu sluoksniu ir molekulinį sietų sausikliu.

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės

Tiekiamos tokių dydžių pakuotės:

- lizdinių plokštelių kortelių pakuotė su 28 plėvele dengtomis tabletėmis.

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės

Tiekiamos tokių dydžių pakuotės:

- lizdinių plokštelių kortelių pakuotė su 28 plėvele dengtomis tabletėmis;
- lizdinių plokštelių pakuotė su 56 plėvele dengtomis tabletėmis;
- buteliukas su 56 plėvele dengtomis tabletėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. liepos 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. balandžio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 25 mg granulės paketėlyje
Kalydeco 50 mg granulės paketėlyje
Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kalydeco 25 mg granulės paketėlyje

Kiekviename paketėlyje yra 25 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename paketėlyje yra 36,6 mg laktozės monohidrato.

Kalydeco 50 mg granulės paketėlyje

Kiekviename paketėlyje yra 50 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename paketėlyje yra 73,2 mg laktozės monohidrato.

Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje

Kiekviename paketėlyje yra 75 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename paketėlyje yra 109,8 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės paketėlyje

Baltos arba balkšvos, maždaug 2 mm skersmens granulės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kalydeco granulės skirtos ne mažiau kaip 4 mėnesių kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams ir vaikams, sveriantiems nuo 5 kg iki mažiau kaip 25 kg, sergantiems cistine fibroze (CF), kuriems nustatyta cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) geno *R117H* mutacija arba viena iš vartų mechanizmo (angl. *gating*) (III klasės) mutacijų: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* arba *S549R*, gydyti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kalydeco turi skirti tik gydytojai, turintys cistinės fibrozės gydymo patirties. Jei paciento genotipas nėra žinomas, prieš pradėdant gydymą reikia tiksliai ir įteisintu genotipavimo metodu patvirtinti nurodytos mutacijos buvimą bent viename *CFTR* geno alelyje (žr. 4.1 skyrių). Su *R117H* mutacija nustatyto poli T varianto fazę reikia nustatyti laikantis vietinių klinikinių rekomendacijų.

Dozavimas

Ne mažiau kaip 4 mėnesių kūdikiams, pradėdantiems vaikščioti kūdikiams, vaikams, paaugliams ir suaugusiesiems turi būti skiriamos dozės, nurodytos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos 4 mėnesių ir vyresniems pacientams

| Amžius | Svoris | Dozė | Bendra paros dozė |
|---|-------------------------|--|-------------------|
| nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių | ≥ 5 kg | 25 mg granulės, išgeriamos kas 12 valandų su maistu, kuriame yra riebalų | 50 mg |
| 6 mėnesių ir vyresni | nuo ≥ 5 kg iki < 7 kg | 25 mg granulės, išgeriamos kas 12 valandų su maistu, kuriame yra riebalų | 50 mg |
| | nuo ≥ 7 kg iki < 14 kg | 50 mg granulės, išgeriamos kas 12 valandų su maistu, kuriame yra riebalų | 100 mg |
| | nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg | 75 mg granulės, išgeriamos kas 12 valandų su maistu, kuriame yra riebalų | 150 mg |
| | ≥ 25 kg | Daugiau informacijos pateikiama Kalydeco tablečių PCS. | |

Praleista dozė

Jei praėjo 6 valandos arba mažiau nuo praleistos rytinės arba vakarinės dozės, pacientas turi būti informuotas išgerti ją kiek galima greičiau ir tada vartoti kitą dozę įprastu numatytu laiku. Jei praėjo daugiau kaip 6 valandos nuo įprasto vartojimo laiko, pacientas turi būti informuotas palaukti, kol ateis laikas vartoti kitą dozę įprastu laiku pagal grafiką.

Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais

Vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais 6 mėnesių ir vyresniems pacientams, reikia sumažinti ivakaftoro dozę iki vieno paketėlio (25 mg ivakaftoro nuo 5 kg iki < 7 kg sveriantiems pacientams; 50 mg ivakaftoro nuo 7 kg iki < 14 kg sveriantiems pacientams; 75 mg ivakaftoro nuo 14 kg iki < 25 kg sveriantiems pacientams) du kartus per savaitę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais 6 mėnesių ir vyresniems pacientams, ivakaftoro dozė turi būti tokia, kaip rekomenduojama pirmiau, bet vartojama kartą per parą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Dėl ivakaftoro metabolizme dalyvaujančių citochromo (CYP) fermentų brendimo kintamumo pacientams nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių gydymas ivakaftoru kartu vartojant vidutinio stiprumo arba stiprių CYP3A inhibitorių nerekomenduojamas, nebent nauda būtų didesnė už riziką. Tokiais atvejais rekomenduojama dozė yra vienas 25 mg granuliuotų paketėlis du kartus per savaitę arba rečiau (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Dozavimo intervalai turi būti keičiami atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (30 ml/min. arba mažesnis kreatinino klirensas) arba galutinės stadijos inkstų liga, rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

6 mėnesių ir vyresniems pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia. 6 mėnesių ir vyresniems pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama vartoti mažesnę vieno paketėlio (25 mg ivakaftoro nuo 5 kg iki < 7 kg sveriantiems pacientams; 50 mg ivakaftoro nuo 7 kg iki < 14 kg sveriantiems pacientams; 75 mg ivakaftoro nuo 14 kg iki < 25 kg sveriantiems pacientams) dozę kartą per parą. Ivakaftoro vartojimo 6 mėnesių ir vyresniems pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), patirties nėra, todėl jo vartoti nerekomenduojama, nebent nauda būtų didesnė už riziką. Tokiais atvejais pradinė dozė turi būti tokia, kaip rekomenduojama pirmiau, vartojama kas antrą parą. Dozavimo intervalai turi būti keičiami atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Dėl ivakaftoro metabolizme dalyvaujančių citochromo (CYP) fermentų brendimo kintamumo pacientams nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, gydymas ivakaftoru nerekomenduojamas, nebent nauda būtų didesnė už riziką. Tokiais atvejais rekomenduojama dozė yra vienas paketėlis (25 mg ivakaftoro) kartą per parą arba rečiau. Dozavimo intervalai turi būti keičiami atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Ivakaftoro saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 4 mėnesių vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Duomenų apie jaunesnius kaip 6 metų pacientus, kuriems nustatyta *CFTR* geno *R117H* mutacija, nepakanka. Turimi duomenys apie 6 metų ir vyresnius pacientus pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Kiekvienas paketėlis skirtas vartoti tik vieną kartą.

Kiekvieną granulių paketėlį reikia sumaišyti su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio ir nedelsiant suvartoti. Maistas arba skystis turi būti kambario arba žemesnės temperatūros. Nustatyta, kad jei mišinys nėra iš karto vartojamas, jo savybės išlieka stabilios vieną valandą, todėl per šį laiką jį reikia nuryti. Prieš pat vartojant šį mišinį arba iš karto po to reikia suvalgyti valgį ar užkandį, kuriame yra riebalų.

Vartojimo metu reikia vengti vartoti maistą ar gėrimus, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

I 1-ąjį, 2-ąjį, 5-ąjį ir 7-ąjį tyrimus buvo įtraukti tik CF sergantys pacientai, kuriems bent viename *CFTR* geno alelyje nustatyta *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* arba *S549R* vartų mechanizmo (III klasės) arba *G970R* mutacija (žr. 5.1 skyrių).

6-ojo tyrimo metu mažiau teigiamas ivakaftoro poveikis nustatytas pacientams, kuriems nustatyta *R117H-7T* mutacija, susijusi su lengvesne liga (žr. 5.1 skyrių).

5-ajame tyrime dalyvavo keturi pacientai su *G970R* mutacija. Trims iš keturių pacientų chloridų kiekio praktiškai tyrimo rezultato pokytis buvo < 5 mmol/l, šioje grupėje kliniškai reikšmingo FEV₁ pagerėjimo po 8 gydymo savaitių nenustatyta. Klinikinio veiksmingumo pacientams su *CFTR* geno *G970R* mutacija nustatyti nepavyko (žr. 5.1 skyrių).

II fazės tyrimo, kuriame dalyvavo CF sergantys pacientai, kurie yra homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, veiksmingumo rezultatai neparodė statistiškai reikšmingo FEV₁ skirtumo per 16 gydymo ivakaftoru savaitių, lyginant su placebo (žr. 5.1 skyrių). Todėl šiems pacientams vien ivakaftoro vartoti nerekomenduojama.

Įtaka kepenų funkcijos tyrimams

CF sergantiems pacientams dažnai būna vidutiniškai padidėjęs transaminazių (alanino transaminazės [ALT] arba aspartato transaminazės [AST]) aktyvumas kraujyje. Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje buvo pastebėtas kai kuriems pacientams, kuriems taikyta ivakaftoro monoterapija. Todėl rekomenduojama visiems pacientams atlikti kepenų funkcijos tyrimus prieš pradėdant gydymą ivakaftoru, kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet. Visiems pacientams, kuriems anksčiau buvo padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje, reikia apsvarstyti, ar nereikia dažniau atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Reikšmingai padidėjus transaminazių aktyvumui kraujyje (pvz., pacientams, kurių ALT arba AST $> 5 \times$ viršutinės normos ribą (VNR) arba ALT ar AST $> 3 \times$ VNR ir bilirubino kiekis $> 2 \times$ VNR), reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir atidžiai stebėti laboratorinių tyrimų rezultatus, kol šie rodikliai normalizuosis. Kai normalizuosis padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje, reikia apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą, atsižvelgiant į naudą ir riziką (žr. 4.8 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymas vienu ivakaftoru nerekomenduojamas, nebent nauda būtų didesnė už riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Duomenų apie saugumą nuo 4 iki mažiau kaip 12 mėnesių kūdikiams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydomiems ivakaftoru, nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, ivakaftorą reikia skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai po organų transplantacijos

Ivakaftoro vartojimas CF sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija, netirtas. Todėl vartoti pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija, nerekomenduojama. Informacija apie sąveiką su ciklosporinu arba takrolimuzu pateikta 4.5 skyriuje.

Sąveika su vaistiniais preparatais

CYP3A induktoriai

Kartu vartojami CYP3A induktoriai reikšmingai sumažina ivakaftoro ekspoziciją, dėl to gali išnykti ivakaftoro poveikis; todėl vartoti ivakaftoro kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A inhibitoriai

Ivakaftoro ekspozicija padidėja, kai vartojama kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. Vartojant kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, reikia koreguoti ivakaftoro dozę (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius). Duomenų apie saugumą nuo 4 iki mažiau kaip 12 mėnesių kūdikiams, kurie yra gydomi ivakaftoru ir vidutinio stiprumo ar stipriais CYP3A inhibitoriais, nėra (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Vaikų populiacija

Ivakaftoru gydytiems pacientams vaikams nustatyti neįgimti akies lęšiuko drumstumo / kataraktų be pasekmių regėjimui atvejai. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., kortikosteroidų vartojimas ir spinduliuotės poveikis), negalima atmesti galimos su gydymu ivakaftoru susijusios rizikos. Pacientams vaikams, kuriems pradedamas gydymas ivakaftoru, rekomenduojama atlikti pradinį ir kontrolinį oftalmologinius tyrimus.

Laktozės kiekis

Kalydeco sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ivakaftoras yra CYP3A4 ir CYP3A5 substratas. Ivakaftoras yra silpnas CYP3A bei P-gp inhibitorius ir galimas CYP2C9 inhibitorius. *In vitro* tyrimai parodė, kad ivakaftoras nėra P-gp substratas.

Vaistiniai preparatai, veikiantys ivakaftoro farmakokinetiką

CYP3A induktoriai

Vartojant ivakaftorą kartu su stipriu CYP3A induktoriumi rifampicinu, ivakaftoro ekspozicija (AUC) sumažėjo 89 %, o hidroksimetilivakaftoro (M1) – sumažėjo palyginti mažesniu laipsniu, nei ivakaftoro. Vartoti ivakaftoro kartu su stipriais CYP3A induktoriais, pvz., rifampicinu, rifabutinu, fenobarbitaliu, karbamazepinu, fenitoinu ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniais preparatais, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant ivakaftorą kartu su vidutinio stiprumo ar silpnais CYP3A induktoriais, dozės koreguoti nerekomenduojama.

CYP3A inhibitoriai

Ivakaftoras yra jautrus CYP3A substratas. Vartojant kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi ketokonazolu, ivakaftoro ekspozicija padidėjo (matuojama kaip plotas po kreive [AUC]) 8,5 karto, o M1 – padidėjo palyginti mažesniu laipsniu, nei ivakaftoro. Vartojant kartu su stipriais CYP3A

inhibitoriais, pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, telitromicinu ir klaritromicinu, rekomenduojama ivakaftoro dozę sumažinti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi flukonazolu, ivakaftoro ekspozicija padidėjo 3 kartus, o M1 – padidėjo palyginti mažesniu laipsniu, nei ivakaftoro. Pacientams, kartu vartojantiems vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius, pvz., flukonazolą, eritromiciną ir verapamilį, rekomenduojama ivakaftoro dozę sumažinti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vartojant ivakaftorą kartu su greipfrutų sultimis, kurių sudėtyje yra vieno arba kelių komponentų, vidutiniškai stipriai slopinančių CYP3A, gali padidėti ivakaftoro ekspozicija. Gydomo ivakaftoru metu reikia vengti vartoti maistą ar gėrimus, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.2 skyrių).

Galima ivakaftoro sąveika su nešikliais

In vitro tyrimai parodė, kad ivakaftoras nėra OATP1B1 ar OATP1B3 substratas. Ivakaftoras ir jo metabolitai yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein, BCRP*) substratai *in vitro*. Dėl jam būdingos didelės skvarbos ir mažos išsiskyrimo nepakitusia forma tikimybės nėra tikėtina, kad kartu vartojant *BCRP* inhibitorius pakistų ivakaftoro ir M1-IVA ekspozicija, o bet kokie galimi M6-IVA ekspozicijos pokyčiai neturėtų būti kliniškai reikšmingi.

Ciprofloksacinas

Vartojant ciprofloksaciną kartu su ivakaftoru, ivakaftoro ekspozicija nepakito. Vartojant ivakaftorą kartu su ciprofloksacinu, dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia ivakaftoras

Ivakaftoro vartojimas gali padidinti sisteminę vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs CYP2C9 ir (arba) P-gp ir (arba) CYP3A substratai, ekspoziciją, dėl to gali padidėti arba pailgėti jų gydomasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos.

CYP2C9 substratai

Ivakaftoras gali slopinti CYP2C9. Todėl vartojant ivakaftorą kartu su varfarinu rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS). Kiti vaistiniai preparatai, kurių ekspozicija gali padidėti, yra glimepiridas ir glipizidas, šiuos vaistinius preparatus reikia vartoti atsargiai.

Digoksinas ir kiti P-gp substratai

Vartojant kartu su jautriu P-gp substratu digoksinu, digoksino ekspozicija padidėjo 1,3 karto, tai rodo, kad ivakaftoras silpnai slopino P-gp. Ivakaftoro vartojimas gali padidinti sisteminę vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs P-gp substratai, ekspoziciją, dėl to gali padidėti arba pailgėti jų gydomasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos. Kartu su digoksinu arba kitais mažo terapinio indekso P-gp substratais, pvz., ciklosporinu, everolimuzu, sirolimuzu arba takrolimuzu, reikia vartoti atsargiai ir atitinkamai stebėti.

CYP3A substratai

Vartojant kartu su jautriu CYP3A substratu midazolamu (geriamuoju), midazolamo ekspozicija padidėjo 1,5 karto, taip pat ivakaftoras silpnai slopino CYP3A. CYP3A substratų, pvz., midazolamo, alprazolamo, diazepamio arba triazolamo, dozės koreguoti nereikia, kai jie vartojami kartu su ivakaftoru.

Hormoniniai kontraceptikai

Ištirus ivakaftoro vartojimą kartu su estrogenų/progesterono geriamuoju kontraceptiku, reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko ekspozicijai nenustatyta. Todėl geriamųjų kontraceptikų dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie ivakaftoro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu ivakaftoro geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar ivakaftoras ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad ivakaftoras išsiskiria į žindančių žiurkių pieną. Iš esmės pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo ivakaftoru.

Vaisingumas

Duomenų apie ivakaftoro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Ivakaftoras turėjo įtakos žiurkių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ivakaftoras gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Ivakaftoras gali sukelti galvos svaigimą (žr. 4.8 skyrių), todėl pacientams, kuriems pasireiškė galvos svaigimas, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Ivakaftorą vartojusiems 6 metų ir vyresniems pacientams dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas (23,9 %), burnos ir ryklės skausmas (22,0 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (22,0 %), užgulta nosis (20,2 %), pilvo skausmas (15,6 %), nosiaryklės uždegimas (14,7 %), viduriavimas (12,8 %), galvos svaigimas (9,2 %), išbėrimas (12,8 %) ir bakterijos skrepliuose (12,8 %). Transaminazių aktyvumas kraujyje padidėjo 12,8 % ivakaftoru gydytų pacientų, palyginti su 11,5 % pacientų, vartojusių placebo.

Nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų pacientams dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: užgulta nosis (26,5 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (23,5 %), transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas (14,7 %), bėrimas (11,8 %) ir bakterijos skrepliuose (11,8 %).

Tarp sunkių nepageidaujamų reakcijų ivakaftorą vartojusiems pacientams buvo pilvo skausmas ir transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant ivakaftorą atliekant klinikinius tyrimus (placebu kontroliuojamus ir nekontroliuojamus tyrimus), kurių metu ivakaftoro ekspozicija truko nuo 16 savaičių iki 144 savaičių. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

| Organų sistemos klasė | Nepageidaujamos reakcijos | Dažnis |
|--|--|--------------|
| Infekcijos ir infestacijos | Viršutinių kvėpavimo takų infekcija | labai dažnas |
| | Nosiaryklės uždegimas | labai dažnas |
| | Rinitas | dažnas |
| Nervų sistemos sutrikimai | Galvos skausmas | labai dažnas |
| | Galvos svaigimas | labai dažnas |
| Ausų ir labirintų sutrikimai | Ausų skausmas | dažnas |
| | Ausų diskomfortas | dažnas |
| | Tinitas | dažnas |
| | Būgnelio membranos hiperemija | dažnas |
| | Vestibulinio aparato sutrikimas | dažnas |
| | Užgultas ausys | nedažnas |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląštos ir tarpuplaučio sutrikimai | Burnos ir ryklės skausmas | labai dažnas |
| | Užgulta nosis | labai dažnas |
| | Sinusų užburkimas | dažnas |
| | Ryklės eritema | dažnas |
| Virškinimo trakto sutrikimai | Pilvo skausmas | labai dažnas |
| | Viduriavimas | labai dažnas |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai | Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje | labai dažnas |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | Bėrimas | labai dažnas |
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai | Krūties auglys | dažnas |
| | Krūties uždegimas | nedažnas |
| | Ginekomastija | nedažnas |
| | Spenelio sutrikimas | nedažnas |
| | Spenelio skausmas | nedažnas |
| Tyrimai | Bakterijos skrepliuose | labai dažnas |

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje

48 savaičių trukmės placebu kontroliuojamų 1-ojo ir 2-ojo tyrimų, kuriuose dalyvavo 6 metų ir vyresni pacientai, metu didžiausio > 8 , > 5 arba $> 3 \times$ VNR transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje dažnis ivakaftoru gydytiems pacientams sudarė 3,7 %, 3,7 % ir 8,3 %, placebo grupėje – atitinkamai 1,0 %, 1,9 % ir 8,7 %. Du pacientai – vienas placebą vartojęs pacientas ir vienas ivakaftorą vartojęs pacientas – visiškai nutraukė gydymą dėl $> 8 \times$ VNR transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimo. Nė vienam ivakaftoru gydytam pacientui nepasireiškė $> 3 \times$ VNR transaminazių aktyvumo kraujyje

padidėjimo, susijusio su $> 1,5 \times \text{VNR}$ bendro bilirubino kiekio padidėjimu. Ivakaftoru gydytiems pacientams transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas iki $> 5 \times \text{VNR}$ dažniausiai praėjo nenutraukus gydymo. Ivakaftoro vartojimas buvo sustabdytas daugumai pacientų, kuriems nustatytas $> 5 \times \text{VNR}$ transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas. Visais atvejais, kai vartojimas buvo sustabdytas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje ir vėliau buvo tęsiamas, ivakaftoro vartojimą buvo galima sėkmingai tęsti (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuojamų, III fazės tezakaftoro / ivakaftoro tyrimų (iki 24 savaičių) metu didžiausio transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo > 8 , > 5 arba $> 3 \times \text{VNR}$ atvejų dažnis tezakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams buvo 0,2 %, 1,0 % ir 3,4 % bei 0,4 %, 1,0 % ir 3,4 % placebu gydytiems pacientams. Vienas vaistiniu preparatu gydytas pacientas (0,2 %) ir 2 placebu gydyti pacientai (0,4 %) visiškai nutraukė gydymą dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo. Nė vienam tezakaftoru / ivakaftoru gydytam pacientui nenustatytas transaminazių aktyvumo padidėjimas $> 3 \times \text{VNR}$, susijęs su bendro bilirubino kiekio padidėjimu $> 2 \times \text{VNR}$.

24 savaičių, placebu kontroliuojamo, III fazės ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tyrimo metu šie skaičiai buvo 1,5 %, 2,5 % ir 7,9 % ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams ir 1,0 %, 1,5 % bei 5,5 % placebu gydytiems pacientams. Nepageidaujimų padidėjusio transaminazių aktyvumo reakcijų dažnis buvo 10,9 % ivakaftoru derinant su tezakaftoru / ivakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams bei 4,0 % placebu gydytiems pacientams.

Vaikų populiacija

Buvo vertinami 6 pacientų nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių, 11 pacientų nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 12 mėnesių, 19 pacientų nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių, 34 pacientų nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, 61 paciento nuo 6 iki mažiau nei 12 metų ir 94 pacientų nuo 12 iki mažiau nei 18 metų ivakaftoro saugumo duomenys.

Saugumo duomenys paprastai yra panašūs tarp 4 mėnesių ir vyresnių pacientų vaikų bei panašūs į suaugusių pacientų.

Atliekant 2-ąjį, 5-ąjį ir 6-ąjį tyrimus (pacientai nuo 6 iki mažiau nei 12 metų), 7-ąjį tyrimą (pacientai nuo 2 iki mažiau nei 6 metų) ir 8-ąjį tyrimą (pacientai nuo 6 iki mažiau nei 24 mėnesių) nustatytas transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje padidėjimo dažnis nurodytas 3 lentelėje. Placebu kontroliuojamų tyrimų metu transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimo dažnis ivakaftoru gydytoje grupėje (15,0 %) ir placebo grupėje (14,6 %) buvo panašus. Didžiausias kepenų funkcijos tyrimo rodiklių aktyvumo kraujyje padidėjimas vaikams apskritai buvo didesnis nei vyresniems pacientams. Visose populiacijose po vartojimo sustabdymo didžiausias kepenų funkcijos tyrimo rodiklių aktyvumo kraujyje padidėjimas vėl grįžo į pradinį lygį ir beveik visais atvejais, kai vartojimas buvo sustabdytas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje ir vėliau buvo tęsiamas, ivakaftoro vartojimą buvo galima sėkmingai tęsti (žr. 4.4 skyrių). Nustatyti atvejai, rodantys nepageidaujamos reakcijos atsinaujinimą pakartotinai skyrus preparatą. 7-ojo tyrimo metu vienam pacientui ivakaftoro vartojimas buvo visam laikui nutrauktas. 8-ojo tyrimo metu nė vienoje amžiaus grupėje nė vienam pacientui nepadidėjo bendras bilirubino kiekis ir nė vienas pacientas nenutraukė gydymo ivakaftoru dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje (žr. 4.4 skyrių apie gydymą dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo).

3 lentelė. Padidėjęs transaminazių aktyvumas pacientams nuo 4 mėnesių iki < 12 metų, kuriems taikyta ivakaftoro monoterapija

| | n | % pacientų > 3 × VNR | % pacientų > 5 × VNR | % pacientų > 8 × VNR |
|-------------------------|----------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Nuo 6 iki < 12 metų | 40 | 15,0 % (6) | 2,5 % (1) | 2,5 % (1) |
| Nuo 2 iki < 6 metų | 34 | 14,7 % (5) | 14,7 % (5) | 14,7 % (5) |
| Nuo 12 iki < 24 mėnesių | 18 | 27,8 % (5) | 11,1 % (2) | 11,1 % (2) |
| Nuo 6 iki < 12 mėnesių | 11 | 9,1 % (1) | 0,0% (0) | 0,0% (0) |

| | n | % pacientų > 3 × VNR | % pacientų > 5 × VNR | % pacientų > 8 × VNR |
|-----------------------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Nuo 4 iki < 6 mėnesių | 6 | 0,0 % (0) | 0,0 % (0) | 0,0 % (0) |

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specialių priešnuodžių perdozavus ivakaftoro nėra. Perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių paciento organizmo būklės rodiklių, kepenų funkcijos tyrimų rezultatų ir klinikinės būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti kvėpavimo sistemos preparatai, ATC kodas – R07AX02.

Veikimo mechanizmas

Ivakaftoras yra CFTR baltymo stimulatorius, t. y., *in vitro* ivakaftoras sustiprina CFTR kanalų vartų mechanizmą chloridų pernašai padidinti nurodytose vartų mechanizmo mutacijose (išvardytose 4.1 skyriuje), kurioms būdinga sumažėjusi atviro kanalo tikimybė, palyginti su normaliu CFTR. Ivakaftoras taip pat didina *R117H-CFTR*, kuriam būdinga maža atviro kanalo tikimybė (vartų mechanizmas) ir sumažėjusi kanalo srovės amplitudė (laidumas), atviro kanalo tikimybę. *G970R* mutacija sukelia splaisingo defektą, dėl to ląstelės paviršiuje yra mažai CFTR baltymo arba jo nėra, tai gali paaiškinti 5 tyrimo rezultatus, nustatytus tiriamiesiems su šia mutacija (žr. poskyrių „Farmakodinaminis poveikis“ ir „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“ duomenis).

In vitro atsakas, nustatytas vieno kanalo potencialo fiksacijos eksperimentais, naudojant graužikų ląstelių, kuriose aptinkama CFTR raiška, membranos potencialus, nebūtinai atitinka *in vivo* farmakodinaminį atsaką (pvz., chloridų kiekį prakaitu) arba klinikinę naudą. Tikslus mechanizmas, skatinantis ivakaftorą sustiprinti normalių ir kai kurių mutantinių CFTR formų vartų mechanizmo aktyvumą šioje sistemoje, nėra visiškai išaiškintas.

Farmakodinaminis poveikis

1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu pacientams su *G551D* mutacija viename *CFTR* geno alelyje ivakaftoras sąlygojo greitą (per 15 dienų), didelį (vidutinis chloridų kiekio prakaitu pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo atitinkamai -48 mmol/l [95 % PI -51, -45] ir -54 mmol/l [95 % PI -62, -47]) ir ilgalaikį (išsilaikiusį 48 savaites) chloridų koncentracijos prakaitu sumažėjimą.

Atliekant 5-ąjį tyrimą, 1 dalį, pacientams, kuriems nustatyta *CFTR* geno ne *G551D* vartų mechanizmo mutacija, gydymas ivakaftoru sąlygojo greitą (15 dienų) ir reikšmingą vidutinį -49 mmol/l (95 % PI -57, -41) chloridų kiekio prakaitu pokytį per 8 gydymo savaites nuo pradinio įvertinimo. Tačiau pacientams su *G970R-CFTR* mutacija absoliučiojo chloridų kiekio prakaitu pokyčio 8 savaitę vidurkis (SN) buvo -6,25 (6,55) mmol/l. Tyrimo 2 dalies rezultatai buvo panašūs į 1 dalies rezultatus. Kontrolinio apsilankymo po 4 savaičių (praėjus 4 savaitėms po ivakaftoro vartojimo pabaigos) metu nustatyta, kad vidutinės chloridų kiekio prakaitu vertės kiekvienoje grupėje tapo panašiomis į vertes, nustatytas prieš pradėdant gydymą.

Atliekant 6-ąjį tyrimą, 6 metų ir vyresniems CF sergantiems pacientams, kuriems nustatyta *CFTR* geno *R117H* mutacija, gydymo skirtumas pagal vidutinį chloridų kiekio prakaitu pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites buvo -24 mmol/l (95 % PI -28, -20). Pogrupių analizėse pagal amžių gydymo skirtumas buvo -21,87 mmol/l (95 % PI: -26,46, -17,28) 18 metų arba vyresniems pacientams ir -27,63 mmol/l (95 % PI: -37,16, -18,10) 6-11 metų pacientams. Į šį tyrimą buvo įtraukti du pacientai nuo 12 iki 17 metų.

Atliekant 7-ąjį tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, kuriems nustatyta vartų mechanizmo mutacija mažiausiai 1 *CFTR* geno alelyje, kuriems buvo skiriama po 50 mg arba po 75 mg ivakaftoro du kartus per parą, vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites pagal chloridų kiekį prakaitu buvo -47 mmol/l (95 % PI -58, -36).

Atliekant 8-ąjį tyrimą, kuriame dalyvavo jaunesni kaip 24 mėnesių pacientai, sergantys CF, vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal chloridų kiekį prakaitu 24 savaitę buvo -65,1 mmol/l (95 % PI -74,1, -56,0). Pacientų nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių, nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 12 mėnesių ir nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių amžiaus grupėse rezultatai buvo panašūs.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

1-asis ir 2-asis tyrimai: tyrimai, kuriuose dalyvavo CF sergantys pacientai, kuriems nustatyta G551D vartų mechanizmo mutacijos

Ivakaftoro veiksmingumas buvo vertinamas atliekant du III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus, daugiacentrius tyrimus, kuriuose dalyvavo kliniškai stabilūs CF sergantys pacientai, kuriems bent 1 alelyje nustatyta *CFTR* geno *G551D* mutacija ir kuriems prognozuojamas $FEV_1 \geq 40\%$.

Abiejuose tyrimuose pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta greta jiems skirtų vaistų nuo CF (tobramicino, dornazės alfa) 48 savaites kas 12 valandų kartu su riebalų turinčiu maistu vartoti 150 mg ivakaftoro arba placebo. Vartoti inhaliuojamąjį hipertonišį natrio chloridą nebuvo leista.

1-ojo tyrimo metu buvo vertinamas 161 pacientas, kuris buvo 12 metų arba vyresnis; 122 (75,8 %) pacientams nustatyta *F508del* mutacija antrajame alelyje. Tyrimo pradžioje placebo grupės pacientai kai kuriuos vaistinius preparatus vartojo dažniau nei ivakaftoro grupės pacientai. Tarp šių vaistinių preparatų buvo dornazė alfa (73,1 % ir 65,1 %), salbutamolis (53,8 % ir 42,2 %), tobramicinas (44,9 % ir 33,7 %) bei salmeterolis/flutikazonas (41,0 % ir 27,7 %). Pradinio įvertinimo metu vidutinis prognozuojamas FEV_1 buvo 63,6 % (intervalas: nuo 31,6 % iki 98,2 %), vidutinis amžius buvo 26 metai (intervalas: 12–53 metai).

Atliekant 2-ąjį tyrimą buvo vertinami 52 pacientai, kurie atrankos metu buvo 6–11 metų; kūno svorio vidurkis (SN) buvo 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientams buvo nustatyta *F508del* mutacija antrajame alelyje. Pradinio įvertinimo metu vidutinis prognozuojamas FEV_1 buvo 84,2 % (intervalas: nuo 44,0 % iki 133,8 %), vidutinis amžius buvo 9 metai (intervalas: 6-12 metų); 8 (30,8 %) pacientų placebo grupėje ir 4 (15,4 %) pacientų ivakaftoro grupėje FEV_1 sudarė mažiau kaip 70 % pradinio įvertinimo metu prognozuoto rodiklio.

Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV_1 pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites.

Gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV_1 pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 10,6 procentinio punkto (8,6, 12,6) 1-ojo tyrimo metu ir 12,5 procentinio punkto (6,6, 18,3) 2-ojo tyrimo metu. Gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį santykinį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV_1 pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 17,1 % (13,9, 20,2) 1-ojo tyrimo metu ir 15,8 % (8,4, 23,2) 2-ojo tyrimo metu. Vidutinis FEV_1 (l) pokytis nuo pradinio įvertinimo per

24 savaites 1-ojo tyrimo metu buvo 0,37 l ivakaftoro grupėje ir 0,01 l placebo grupėje, 2-ojo tyrimo metu buvo 0,30 l ivakaftoro grupėje ir 0,07 l placebo grupėje. Abiejų tyrimų metu FEV₁ pagerėjimas greitai prasidėjo (15-ąją dieną) ir truko 48 savaites.

1-ojo tyrimo metu pacientams nuo 12 iki 17 metų gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 11,9 procentinio punkto (5,9, 17,9). 2-ojo tyrimo metu pacientams, kurių pradinis prognozuojamas FEV₁ viršijo 90 %, gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 6,9 procentinio punkto (-3,8, 17,6).

Kliniškai reikšmingų antraeilių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Ivakaftoro poveikis kitoms 1-ojo ir 2-ojo tyrimų veiksmingumo vertinamosioms baigtims

| Vertinamoji baigtis | 1-asis tyrimas | | 2-asis tyrimas | |
|---|--|----------|--|----------|
| | Gydymo skirtumas ^a (95 % PI) | P vertė | Gydymo skirtumas ^a (95 % PI) | P vertė |
| Vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal CFQ-R^b kvėpavimo domeno balą (taškai)^c | | | | |
| Per 24 savaites | 8,1 (4,7, 11,4) | < 0,0001 | 6,1 (-1,4, 13,5) | 0,1092 |
| Per 48 savaites | 8,6 (5,3, 11,9) | < 0,0001 | 5,1 (-1,6, 11,8) | 0,1354 |
| Santykinė plaučių ligų paūmėjimo rizika | | | | |
| Per 24 savaites | 0,40 ^d | 0,0016 | NA | NA |
| Per 48 savaites | 0,46 ^d | 0,0012 | NA | NA |
| Vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal kūno svorį (kg) | | | | |
| Per 24 savaites | 2,8 (1,8, 3,7) | < 0,0001 | 1,9 (0,9, 2,9) | 0,0004 |
| Per 48 savaites | 2,7 (1,3, 4,1) | 0,0001 | 2,8 (1,3, 4,2) | 0,0002 |
| Vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal KMI (kg/m²) | | | | |
| Per 24 savaites | 0,94 (0,62, 1,26) | < 0,0001 | 0,81 (0,34, 1,28) | 0,0008 |
| Per 48 savaites | 0,93 (0,48, 1,38) | < 0,0001 | 1,09 (0,51, 1,67) | 0,0003 |
| Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal z balus | | | | |
| Svorio pagal amžių z balas per 48 savaites ^e | 0,33 (0,04, 0,62) | 0,0260 | 0,39 (0,24, 0,53) | < 0,0001 |
| KMI pagal amžių z balas per 48 savaites ^e | 0,33 (0,002, 0,65) | 0,0490 | 0,45 (0,26, 0,65) | < 0,0001 |

PI: pasikliautinasis intervalas; NA: neanalizuota dėl mažo reikšmingų dažnio

^a Gydymo skirtumas = ivakaftoro poveikis – placebo poveikis

^b CFQ-R: peržiūrėta cistinės fibrozės anketa yra su CF liga ir sveikata susijusi gyvenimo kokybės įvertinimo priemonė.

^c 1-ojo tyrimo duomenys paremti jungtiniais suaugusiųjų / paauglių CFQ-R ir 12-13 metų vaikų CFQ-R duomenimis; 2-ojo tyrimo duomenys – vaikų nuo 6 iki 11 metų CFQ-R duomenimis.

^d Laiko iki pirmojo plaučių ligų paūmėjimo santykinė rizika

^e Jaunesniems kaip 20 metų tiriamiesiems (CDC vystymosi schemos)

5-asis tyrimas: tyrimas, kuriame dalyvavo CF sergantys pacientai, kuriems nustatytos ne G551D vartų mechanizmo mutacijos

5-asis tyrimas buvo III fazės, dviejų dalių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, kryžminis tyrimas (1 dalis), kurį sekė 16 savaičių trukmės atvirasis tęstinis tyrimo

laikotarpis (2 dalis), skirtas ivakaftoro veiksmingumui ir saugumui 6 metų ir vyresniems CF sergantiems pacientams, kuriems nustatyta *CFTR* geno *G970R* arba ne *G551D* vartų mechanizmo mutacija (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* arba *G1349D*), įvertinti.

1 dalyje pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta greta jiems skirtų vaistų nuo CF 8 savaites kas 12 valandų kartu su riebalų turinčiu maistu vartoti 150 mg ivakaftoro arba placebo, ir jie buvo perkelti į kitą gydymo grupę kitoms 8 savaitėms po 4-8 savaitių preparato pašalinimo iš organizmo laikotarpio. Vartoti inhaliuojamąjį hipertonišią fiziologinį skystį nebuvo leista. 2 dalies metu visi pacientai dar 16 savaitių vartojo ivakaftorą tokiu pat būdu, kaip 1 dalyje. Nuolatinis gydymas ivakaftoru truko 24 savaites pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo placebo ir ivakaftoru seka, ir 16 savaitių – kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo ivakaftoru ir placebo seka.

Į tyrimą buvo įtraukti trisdešimt devyni pacientai (vidutinis amžius – 23 metai), kurių pradinis FEV₁ buvo ≥ 40 % už prognozuojamą (vidutinis prognozuojamas buvo FEV₁ 78 % [intervalas: nuo 43 % iki 119 %]). Šešiasdešimt dviem procentams (24 iš 39) iš jų nustatyta *F508del-CFTR* mutacija antrajame alelyje. Iš viso 36 pacientai perėjo į 2 dalį (po 18 kiekvienoje gydymo sekoje).

5-ojo tyrimo 1 dalyje pradinio įvertinimo metu vidutinis procentinis prognozuojamas FEV₁ placebo gydomiems pacientams buvo 79,3 %, ivakaftoru gydomiems pacientams ši vertė buvo 76,4 %. Vidutinė bendroji vertė po pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 76,0 % ir 83,7 %. Vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo per 8 savaites (pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis) buvo 7,5 % ivakaftoro laikotarpiu ir 3,2 % placebo laikotarpiu. Nustatytas gydymo skirtumas (95 % PI) tarp ivakaftoro ir placebo buvo 10,7 % (7,3, 14,1) ($P < 0,0001$).

Ivakaftoro poveikis visai 5-ojo tyrimo populiacijai (įskaitant antrines vertinamąsias veiksmingumo baigtis – absoliutųjį pokytį pagal KMI per 8 gydymo savaites ir absoliutųjį pokytį pagal CFQ-R kvėpavimo domeno balą per 8 gydymo savaites) ir pagal atskirą mutaciją (absoliutusias pokytis pagal chloridų kiekį prakaito ir procentinį prognozuojamą FEV₁ per 8 savaites) parodytas 5 lentelėje. Remiantis klinikiniu (procentinio prognozuojamo FEV₁) bei farmakodinaminiu (chloridų kiekio prakaito) atsaku į ivakaftorą, veiksmingumo pacientams su *G970R* mutacija nustatyti nepavyko.

5 lentelė. Ivakaftoro poveikis veiksmingumo kintamiesiems bendrojoje populiacijoje ir pagal specifines CFTR mutacijas

| Absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis | KMI (kg/m²) | CFQ-R kvėpavimo domeno balas (taškai) |
|---|---|--|
| Per 8 savaites | Po 8 savaitių | Per 8 savaites |
| Visi pacientai (N = 39) Rezultatai pateikiami kaip vidutinis (95 % PI) pokytis nuo pradinio įvertinimo ivakaftoru ir placebo gydomiems pacientams: | | |
| 10,7 (7,3, 14,1) | 0,66 (0,34, 0,99) | 9,6 (4,5, 14,7) |
| Pacientai, sugrupuoti pagal mutacijų tipus (n) Rezultatai pateikiami kaip vidutinis (minimalus, maksimalus) pokytis nuo pradinio įvertinimo ivakaftoru gydomiems pacientams po 8 savaitių*: | | |
| Mutacija (n) | Absoliutusias pokytis pagal chloridų kiekį prakaitu (mmol/l) | Absoliutusias pokytis pagal procentinį prognozuojamą FEV₁ (procentiniais punktais) |
| | Po 8 savaitių | Po 8 savaitių |
| <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) |

* Statistinio tyrimo neatlikta dėl mažo atskirų mutacijų kiekio.

† Rodo vieno paciento su *G551S* mutacija rezultatus su duomenimis laiko momentu po 8 savaitių.

†† n = 3, atliekant absoliučiojo pokyčio pagal chloridų kiekį prakaitu analizę.

Sukelia splaisingo defektą, dėl to ląstelės paviršiuje yra mažai CFTR baltymo arba jo nėra.

5-ojo tyrimo 2 dalyje absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio vidurkis (SN) po 16 savaitių (pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo ivakaftoru ir placebo seka) nuolatinio gydymo ivakaftoru buvo 10,4 % (13,2 %). Kontrolinio apsilankymo metu, praėjus 4 savaitėms po ivakaftoro vartojimo pabaigos, absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio nuo 2 dalies 16-osios savaitės vidurkio (SN) vertės buvo -5,9 % (9,4 %). Pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo placebo ir ivakaftoru seka, nustatytas tolesnis 3,3 % (9,3 %) procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio po dar 16 savaitių gydymo ivakaftoru vidurkis (SN). Kontrolinio apsilankymo metu, praėjus 4 savaitėms po ivakaftoro vartojimo pabaigos, absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio nuo 2 dalies 16-osios savaitės vidurkio (SN) vertės buvo -7,4 % (5,5 %).

3-asis tyrimas: CF sergančių pacientų, kuriems nustatyta CFTR geno F508del mutacija, tyrimas

3-asis tyrimas (A dalis) buvo 16 savaitių, atsitiktinių imčių santykiu 4:1, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių II fazės ivakaftoro (150 mg kas 12 valandų) tyrimas, kuriame dalyvavo 140 CF sergančių 12 metų ir vyresnių pacientų, kurie buvo homozigotiniai CFTR geno *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems prognozuojamas FEV₁ ≥ 40 %.

Vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo per 16 savaitių (pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis) buvo 1,5 procentinio punkto ivakaftoro grupėje ir -0,2 procentinio punkto placebo grupėje. Apskaičiuotas gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 1,7 procentinio punkto (95 % PI -0,6, 4,1); šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($P = 0,15$).

4-asis tyrimas: atvirasis tęstinis tyrimas

4-ojo tyrimo metu pacientams, kurie baigė gydymą placebo 1-ojo ir 2-ojo tyrimų metu, buvo skirtas gydymas ivakaftoru, o ivakaftorą vartoję pacientai toliau jį vartojo mažiausiai 96 savaites, t. y., gydymo ivakaftoru trukmė buvo mažiausiai 96 savaitės placebo / ivakaftoro grupėje ir mažiausiai 144 savaitės ivakaftoro / ivakaftoro grupėje.

Šimtas keturiasdešimt keturi (144) 1-ojo tyrimo pacientai buvo perkelti į 4-ąjį tyrimą: 67 placebo / ivakaftoro grupėje ir 77 ivakaftoro / ivakaftoro grupėje. Keturiasdešimt aštuoni (48) 2-ojo tyrimo pacientai buvo perkelti į 4-ąjį tyrimą: 22 placebo / ivakaftoro grupėje ir 26 ivakaftoro / ivakaftoro grupėje.

6 lentelėje pateikiami vidutinio (SN) absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio rezultatai abiejose pacientų grupėse. Placebo / ivakaftoro grupės pacientams pradinis procentinis prognozuojamas FEV₁ yra 4-ojo tyrimo vertė, o ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams pradinė vertė yra 1-ojo ir 2-ojo tyrimų vertė.

6 lentelė. Ivakaftoro poveikis procentiniam prognozuojamam FEV₁ 4-ojo tyrimo metu

| Pirminis tyrimas ir gydymo grupė | Gydymo ivakaftoru trukmė (savaitėmis) | Absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV ₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais) | |
|----------------------------------|---------------------------------------|---|--------------------------|
| | | N | Vidurkis (SN) |
| 1-asis tyrimas | | | |
| Ivakaftoras | 48* | 77 | 9,4 (8,3) |
| | 144 | 72 | 9,4 (10,8) |
| Placebas | 0* | 67 | -1,2 (7,8) [†] |
| | 96 | 55 | 9,5 (11,2) |
| 2-asis tyrimas | | | |
| Ivakaftoras | 48* | 26 | 10,2 (15,7) |
| | 144 | 25 | 10,3 (12,4) |
| Placebas | 0* | 22 | -0,6 (10,1) [†] |
| | 96 | 21 | 10,5 (11,5) |

* Gydymas buvo vykdomas 48 savaičių trukmės dvigubai koduoto, kontroliuojamo III fazės tyrimo metu.

[†] Pokytis nuo ankstesnio tyrimo pradinio įvertinimo po 48 savaičių trukmės gydymo placebo.

Lyginant vidutinį (SN) absoliutųjį procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytį nuo 4-ojo tyrimo pradinio įvertinimo ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams (n = 72), kurie buvo perkelti iš 1-ojo tyrimo, absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio vidurkis (SN) buvo 0,0 % (9,05), o ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams (n = 25), kurie buvo perkelti iš 2-ojo tyrimo, ši vertė buvo 0,6 % (9,1). Tai rodo, kad ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams pradinio tyrimo 48 savaitę (nuo 0 dienos iki 48 savaitės pabaigos) nustatytas procentinio prognozuojamo FEV₁ pagerėjimas išliko iki 144 savaitės pabaigos. Papildomo pagerėjimo 4-ojo tyrimo metu (nuo 48 savaitės pabaigos iki 144 savaitės pabaigos) nenustatyta.

1-ojo tyrimo placebo / ivakaftoro grupės pacientams anualizuotas plaučių ligų paūmėjimo dažnis pradinio tyrimo metu buvo didesnis, kai pacientai vartojo placebo (1,34 reiškinio per metus) nei tolesnio 4-ojo tyrimo metu, kai pacientai buvo perkelti vartoti ivakaftorą (0,48 reiškinio per metus nuo 1-osios dienos iki 48 savaitės pabaigos ir 0,67 reiškinio per metus nuo 48 savaitės pabaigos iki 96 savaitės pabaigos). 1-ojo tyrimo ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams, kai pacientai vartojo ivakaftorą, anualizuotas plaučių ligų paūmėjimo dažnis buvo 0,57 reiškinio per metus nuo 1-osios dienos iki 48 savaitės pabaigos. Kai pacientai buvo perkelti į 4-ąjį tyrimą, anualizuotas plaučių ligų paūmėjimo dažnis buvo 0,91 reiškinio per metus nuo 1-osios dienos iki 48 savaitės pabaigos ir 0,77 reiškinio per metus nuo 48 savaitės pabaigos iki 96 savaitės pabaigos.

Pacientams, kurie buvo perkelti iš 2-ojo tyrimo, bendras reiškinų dažnis buvo mažas.

6-asis tyrimas: CF sergančių pacientų, kuriems nustatyta CFTR geno R117H mutacija, tyrimas

6-ojo tyrimo metu buvo vertinami 69 pacientai, kurie buvo 6 metų arba vyresni; 53 (76,8 %) pacientams nustatyta *F508del* mutacija antrajame alelyje. Patvirtintas *R117H* poli T variantas buvo 5T 38 pacientams ir 7T 16 pacientų. Pradinio įvertinimo metu vidutinis prognozuojamas FEV₁ buvo 73 % (intervalas: nuo 32,5 % iki 105,5 %) ir vidutinis amžius buvo 31 metai (intervalas: nuo 6 iki 68 metų). Vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis per 24 savaites (pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis) buvo 2,57 procentinio punkto ivakaftoro grupėje ir 0,46 procentinio punkto placebo grupėje. Apskaičiuotas gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 2,1 procentinio punkto (95 % PI -1,1, 5,4).

Buvo atlikta iš anksto suplanuota pogrupių analizė, į kurią buvo įtraukti 18 metų ir vyresni pacientai (26 pacientai, vartojantys placebo, ir 24 pacientai, vartojantys ivakaftorą). Gydymas ivakaftoru sąlygojo vidutinį absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ 4,5 procentinio punkto pokytį per 24 savaites ivakaftoro grupėje, palyginti su -0,46 procentinio punkto pokyčiu placebo grupėje. Apskaičiuotas gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 5,0 procentinio punkto (95 % PI 1,1, 8,8).

Atliekant pacientų, kuriems patvirtintas *R117H-5T* genetinis variantas, pogrupių analizę, vidutinio absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 5,3 % (95 % PI 1,3, 9,3). Pacientams, kuriems patvirtintas *R117H-7T* genetinis variantas, gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 0,2 % (95 % PI -8,1, 8,5).

Vertinant antrines vertinamąsias veiksmingumo baigtis, gydymo skirtumų tarp ivakaftoro ir placebo nenustatyta pagal absoliutųjį pokytį pagal KMI nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites arba pagal laiką iki pirmojo plaučių ligų paūmėjimo. Gydymo skirtumų nustatyta pagal absoliutųjį pokytį pagal CFQ R kvėpavimo domeno balą per 24 savaites (gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo per 24 savaites buvo 8,4 [95 % PI 2,2, 14,6] punkto) ir pagal vidutinį pokytį pagal chloridų kiekį prakaitu nuo pradinio įvertinimo (žr. „Farmakodinaminis poveikis“).

7-asis tyrimas: CF sergančių pacientų vaikų nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, kuriems nustatyta G551D arba kita vartų mechanizmo mutacija, tyrimas

Ivakaftoro farmakokinetikos duomenys, saugumas ir veiksmingumas 34 CF sergantiems pacientams nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, kuriems buvo nustatyta *CFTR* geno *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* arba *S549R* mutacija, buvo vertinami atliekant 24 savaitių nekontroliuojamąjį ivakaftoro tyrimą (pacientams, sveriantiems mažiau kaip 14 kg, buvo skiriama 50 mg ivakaftoro ir pacientams, sveriantiems 14 kg arba daugiau, buvo skiriama 75 mg ivakaftoro). Ivakaftoras buvo skiriamas gerti kas 12 valandų kartu su riebalų turinčiu maistu, greta skirtų vaistų nuo CF.

7-ajame tyrime dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų (vidutinis amžius – 3 metai). Dvidešimt šeši iš 34 dalyvavusių pacientų (76,5 %) nustatytas *CFTR* genotipas *G551D/F508del* ir tik 2 pacientams nustatyta ne *G551D* mutacija (*S549N*). Chloridų kiekio prakaitu pradinio įvertinimo metu (n = 25) vidurkis (SN) buvo 97,88 mmol/l (14,00). Elastazės-1 kiekis išmatose pradinio įvertinimo metu (n = 27) vidurkis (SN) buvo 28 µg/g (95).

Pagrindinė vertinamoji saugumo baigtis buvo vertinama 24 savaites (žr. 4.8 skyrių). Vertinamos antrinės ir žvalgomosios vertinamosios veiksmingumo baigtys buvo absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites pagal chloridų kiekį prakaitu, absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal kūno svorį, kūno masės indeksą (KMI) ir ūgį (paremtas svorio, KMI ir ūgio z balais) per 24 gydymo savaites ir kasos funkcijos rodikliai, pvz., elastazės-1 kiekis išmatose. Duomenys apie procentinį prognozuojamą FEV₁ (žvalgomoji vertinamoji baigtis) buvo gauti 3 pacientams ivakaftoro 50 mg grupėje ir 17 pacientų 75 mg grupėje.

24 savaitę bendrojo (abiejų ivakaftoro dozių grupių kartu) absoliučiojo pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis (SN) pagal KMI buvo 0,32 kg/m² (0,54), bendrojo KMI pagal amžių z balo pokyčio vidurkis (SN) buvo 0,37 (0,42). Bendrojo ūgio pagal amžių z balo pokyčio vidurkis (SN) buvo -0,01 (0,33). Bendrojo pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis (SN) pagal elastazės-1 kiekį išmatose (n = 27) buvo 99,8 µg/g (138,4). Šešioms pacientams, kurių pradinis lygis nesiekė 200 µg/g, 24 savaitę buvo pasiektas ≥ 200 µg/g lygis. Bendrojo pokyčio nuo pradinio įvertinimo pagal procentinį prognozuojamą FEV₁ (žvalgomoji vertinamoji baigtis) per 24 savaites vidurkis (SN) buvo 1,8 (17,81).

8-asis tyrimas: tyrimas, kuriame dalyvavo mažiau kaip 24 mėnesių pacientai vaikai, sergantys CF

Ivakaftoro farmakokinetikos duomenys, saugumas ir veiksmingumas nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių pacientams, sergantiems CF, buvo vertinami visoje pacientų grupėje, atliekant 24 savaitių trukmės atvirąjį 3 fazės klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo mažiau kaip 24 mėnesių pacientai (8-asis tyrimas).

8-ojo tyrimo B dalyje dalyvavo 19 pacientų nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių (vidutinis amžius 15,2 mėnesių pradinio įvertinimo metu), iš jų 18 pacientų baigė 24 savaitių gydymą, 11 pacientų nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 12 mėnesių (vidutinis amžius 9,0 mėnesio pradinio įvertinimo metu), iš jų visi 11 pacientų baigė 24 savaitių gydymą, ir 6 pacientai nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių (vidutinis amžius 4,5 mėnesių pradinio įvertinimo metu), iš jų visi 6 pacientai baigė 24 savaitių gydymą. Pacientai buvo gydomi 25 mg, 50 mg arba 75 mg ivakaftoro, atsižvelgiant į jų amžių ir kūno svorį kiekvieno tyrimo apsilankymo metu (žr. 4.2 skyrių). Ivakaftoras buvo skiriamas gerti kas 12 valandų kartu su riebalų turinčiu maistu. Pacientams toliau buvo taikomas jiems skirtas standartinis CF gydymas.

8-ojo tyrimo B dalyje pagrindinė vertinamoji saugumo baigtis buvo vertinama 24 savaites (žr. 4.8 skyrių). Antrinės vertinamosios baigtys buvo farmakokinetikos ir absoliučiojo chloridų kiekio prakaito pokyčio nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites vertinimas (žr. „Farmakodinaminis poveikis“). Tarp tretinių vertinamųjų baigčių buvo veiksmingumo rodikliai, pvz., elastazės-1 kiekis išmatose ir augimo rodikliai.

Pacientų nuo 4 mėnesių iki mažiau nei 24 mėnesių, kurių vertės pradinio įvertinimo metu ir 24 savaitę buvo turimos, svorio pagal amžių, ūgio pagal amžių ir svorio pagal ūgį z balo vidurkis (SN) pateikiamas 7 lentelėje.

7 lentelė. Ivakaftoro poveikis pacientų nuo 4 mėnesių iki mažiau nei 24 mėnesių, kurių vertės pradinio įvertinimo metu ir 24 savaitę buvo turimos, augimo parametrams

| Parametras | Pacientų skaičius | Pradinis įvertinimas | | Absoliutusias pokytis 24 savaitę | |
|----------------------------|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| | | Vidurkis (SN) | Mediana (min., maks.) | Vidurkis (SN) | Mediana (min., maks.) |
| Svorio pagal amžių z balas | 35 | 0,17 (0,85) | 0,20 [-1,92, 1,79] | 0,33 (0,53) | 0,26 [-0,54, 1,63] |
| Ūgio pagal amžių z balas | 34 | 0,06 (1,03) | 0,12 [-1,99, 2,79] | 0,32 (0,92) | 0,47 [-1,81, 3,38] |
| Svorio pagal ūgį z balas | 34 | 0,24 (1,01) | 0,26 [-1,72, 2,16] | 0,24 (0,98) | 0,29 [-2,04, 2,22] |

Tarp pacientų nuo 4 mėnesių iki mažiau nei 24 mėnesių, kurių vertės pradinio įvertinimo metu ir 24 savaitę turimos, 18 pacientų buvo kasos nepakankamumas pradinio įvertinimo metu (apibrėžiamas kaip < 200 µg/g elastazės-1 kiekis išmatose), elastazės-1 kiekio išmatose vidurkis (SN) vertės pradinio įvertinimo metu ir 24 savaitę buvo atitinkamai 25,5 µg/g (27,6) ir 253,6 µg/g (128,3) (absoliučiojo pokyčio vidurkis [SN] 228,41 µg/g [128,3]). Pacientų nuo 12 mėnesių iki mažiau nei 24 mėnesių, nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 12 mėnesių ir nuo 4 mėnesių iki mažiau nei 6 mėnesių amžiaus grupėse rezultatai buvo panašūs.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Kalydeco tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant cistinę fibrozę (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Ivakaftoro farmakokinetika sveikiems suaugusiems savanoriams ir CF sergantiems pacientams yra panaši.

Sveikiems savanoriams po valgio išgėrus vieną 150 mg dozę, AUC ir C_{max} vidurkis (\pm SN) buvo atitinkamai 10 600 (5 260) ng*val./ml ir 768 (233) ng/ml. Po kiekvieno vartojimo kas 12 valandų pusiausvyrinė ivakaftoro koncentracija plazmoje buvo pasiekta praėjus 3–5 paroms, kumuliacijos koeficientas buvo 2,2–2,9.

Absorbcija

Išgėrus kelias ivakaftoro dozes, ivakaftoro ekspozicija bendrai didėjo su doze nuo 25 mg kas 12 valandų iki 450 mg kas 12 valandų. Išgėrus ivakaftoro su riebalų turinčiu maistu, ivakaftoro ekspozicija padidėjo maždaug 2,5–4 kartus. Todėl ivakaftorą reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. t_{max} mediana (intervalas) vartojant pavalgį yra maždaug 4,0 (3,0; 6,0) valandos.

Ivakaftoro granulių (2 × 75 mg paketėliai) biologinis prieinamumas yra panašus kaip 150 mg tabletės, skiriant kartu su riebalų turinčiu maistu sveikiems suaugusiems tiriamiesiems. Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinio vidurkio santykis (90 % PI), granules lyginant su tabletėmis, buvo 0,951 (0,839, 1,08) vertinant $AUC_{0-\infty}$ ir 0,918 (0,750, 1,12) vertinant C_{max} . Maisto poveikis ivakaftoro absorbcijai vartojant abi formas, t. y., tabletes ir granules, yra panašus.

Pasiskirstymas

Maždaug 99 % ivakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, visų pirma su alfa 1-rūgšties glikoproteinu ir albuminu. Ivakaftoras nesijungia su žmogaus raudonaisiais kraujo kūneliais. Sveikiems savanoriams 7 dienas kas 12 valandų po valgio gėrus 150 mg ivakaftoro, tariamojo pasiskirstymo tūrio vidurkis (\pm SN) buvo 353 (122) l.

Biotransformacija

Ivakaftoras žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas. *In vitro* ir *in vivo* tyrimai rodo, kad ivakaftorą daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Žmogaus organizme M1 ir M6 yra du pagrindiniai ivakaftoro metabolitai. M1 atitinka maždaug vieną šeštadalį ivakaftoro stiprumo ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M6 atitinka mažiau nei vieną penkiasdešimtąją dalį ivakaftoro stiprumo ir nėra laikomas farmakologiškai veikliu.

CYP3A4*22 heterozigotinio genotipo poveikis ivakaftoro ekspozicijai atitinka kartu vartojamo silpno CYP3A4 inhibitoriaus poveikį, kuris nėra kliniškai reikšmingas. Manoma, kad ivakaftoro dozės koreguoti nereikia. Tikėtina, kad CYP3A4*22 homozigotinio genotipo pacientams poveikis bus stipresnis. Tačiau duomenų apie tokius pacientus nėra.

Eliminacija

Didžioji dalis sveikų savanorių išgerto ivakaftoro (87,8 %) buvo pašalinta su išmatomis po biotransformacijos. Pagrindiniai metabolitai M1 ir M6 sudarė maždaug 65 % visos pašalintos dozės: 22 % sudarė M1 ir 43 % – M6. Nežymus ivakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs pirminis junginys. Tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas, po valgio išgėrus vieną dozę, buvo maždaug 12 valandų. Tariamasis ivakaftoro klirensas (CL/F) sveikiems tiriamiesiems ir CF

sergantams pacientams buvo panašūs. Vienkartinės 150 mg dozės vidutinis CL/F (\pm SN) sveikiems tiriamiesiems buvo 17,3 (8,4) l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Ivakaftoro farmakokinetika laiko arba 25–250 mg dozės atžvilgiu iš esmės yra tiesinė.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Suaugusiems tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*, 7–9 balai), po vienos 150 mg ivakaftoro dozės ivakaftoro C_{max} buvo panaši (vidurkis [\pm SN] buvo 735 [331] ng/ml), tačiau ivakaftoro $AUC_{0-\infty}$ buvo maždaug du kartus padidėjęs (vidurkis [\pm SN] buvo 16 800 [6 140] ng*val./ml), lyginant su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais. Pusiausvyrinės būsenos ivakaftoro ekspozicijos prognozavimo modeliavimas parodė, kad sumažinus dozę nuo 150 mg kas 12 val. iki 150 mg kartą per parą, suaugusiųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pusiausvyrinės būsenos C_{min} vertės būtų panašios kaip ir suaugusiųjų, kurių kepenų funkcija nėra sutrikusi, vartojusių 150 mg dozę kas 12 val. Remiantis šiais rezultatais, pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojamas koreguotas Kalydeco monoterapijos režimas (žr. 4.2 skyrių).

Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal *Child-Pugh*, 10–15 balų) poveikis ivakaftoro farmakokinetikai neištirtas. Ekspozicijos padidėjimo laipsnis šiems pacientams nežinomas, bet tikėtina, kad jis bus didesnis nei pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Todėl pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Kalydeco vartoti nerekomenduojama, nebent nauda būtų didesnė už riziką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Manoma, kad pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi inkstų funkcija

Ivakaftoro farmakokinetikos pacientams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, tyrimų neatlikta. Žmonių farmakokinetikos tyrimas parodė minimalų ivakaftoro ir jo metabolitų pašalinimą su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik 6,6 % viso radioaktyvumo). Nežymus ivakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs pirminis junginys (mažiau kaip 0,01 %, išgėrus vieną 500 mg dozę).

Pacientams, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Tačiau pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (30 ml/min. arba mažesnis kreatinino klirensas) arba galutinės stadijos inkstų liga, ivakaftorą rekomenduojama skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rasė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, rasė ivakaftoro farmakokinetikai baltaodžiams (n = 379) ir ne baltaodžiams (n = 29) pacientams kliniškai reikšmingo poveikio neturėjo.

Lytis

Ivakaftoro farmakokinetikos parametrai vyrams ir moterims yra panašūs.

Senyvi žmonės

Į klinikinius ivakaftoro monoterapijos tyrimus buvo įtraukta per mažai 65 metų ar vyresnių pacientų, kad būtų galima nustatyti, ar jų farmakokinetikos parametrai yra panašūs į jaunesnių suaugusiųjų.

Vaikų populiacija

Numatoma ivakaftoro ekspozicija, remiantis ivakaftoro koncentracija, nustatyta II ir III fazės tyrimų metu, naudojant populiacijos farmakokinetikos analizę, pateikiama pagal amžiaus grupę 8 lentelėje.

8 lentelė. Vidutinė (SN) ivakaftoro ekspozicija pagal amžiaus grupę

| Amžiaus grupė | Dozė | C _{min, ss} (ng/ml) | AUC _{τ, ss} (ng*val./ml) |
|---|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| Nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių (≥ 5 kg) | 25 mg kas 12 val. | 371 (183) | 6 480 (2 520) |
| Nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 12 mėnesių (nuo 5 kg iki < 7 kg) * | 25 mg kas 12 val. | 336 | 5 410 |
| Nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 12 mėnesių (nuo 7 kg iki < 14 kg) | 50 mg kas 12 val. | 508 (252) | 9 140 (4 200) |
| Nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių (nuo 7 kg iki < 14 kg) | 50 mg kas 12 val. | 440 (212) | 9 050 (3 050) |
| Nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių (nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg) | 75 mg kas 12 val. | 451 (125) | 9 600 (1 800) |
| 2-5 metų pacientai (< 14 kg) | 50 mg kas 12 val. | 577 (317) | 10 500 (4 260) |
| 2-5 metų pacientai (nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg) | 75 mg kas 12 val. | 629 (296) | 11 300 (3 820) |
| 6-11 metų pacientai † (nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg) | 75 mg kas 12 val. | 641 (329) | 10 760 (4 470) |
| 6-11 metų pacientai † (≥ 25 kg) | 150 mg kas 12 val. | 958 (546) | 15 300 (7 340) |
| 12-17 metų pacientai | 150 mg kas 12 val. | 564 (242) | 9 240 (3 420) |
| Suaugusieji (≥ 18 metų) | 150 mg kas 12 val. | 701 (317) | 10 700 (4 100) |

* Vertės paremtos vieno paciento duomenimis; standartinio nuokrypio nepranešta.

† Ekspozicijos 6-11 metų pacientams yra prognozinės, pagrįstos populiacijos farmakokinetikos (FK) modeliavimu, naudojant gautus šios amžiaus grupės duomenis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Nėštumas ir vaisingumas

Ivakaftoras buvo susijęs su nežymiu sėklinių pūslelių svorio sumažėjimu, bendro vaisingumo rodiklio ir vaikingumo skaičiaus sumažėjimu patelėms, kurios poravosi su gydomais patiniais, taip pat su reikšmingu geltonkūnio ir implantacijos vietų skaičiaus sumažėjimu, su tolesniu vidutinio vados dydžio ir vidutinio gyvybingų embrionų kiekio vienai vadai sumažėjimu gydytoms patelėms. Tiriant vaisingumą, duodant dozes, nesukeliantias nepageidaujamo poveikio (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), ekspozicijos lygis maždaug 4 kartus viršija sisteminę ivakaftoro ir jo metabolitų ekspoziciją suaugusiems žmonėms vartojant vien ivakaftoro maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę. Vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms nustatytas ivakaftoro perdavimas per placentą.

Prenatalinis ir postnatalinis vystymasis

Ivakaftoras sumažino išgyvenamumo ir laktacijos rodiklius ir sumažino jauniklių kūno svorį. Tiriant palikuonių gyvybingumą ir augimą duodant NOAEL, ekspozicijos lygis maždaug 3 kartus viršija sisteminę ivakaftoro ir jo metabolitų ekspoziciją suaugusiems žmonėms vartojant vien ivakaftoro maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Žiurkių jaunikliams nuo 7 iki 35 paros po jų atsivedimo, kai ivakaftoro ekspozicija 0,22 karto viršijo maksimalią rekomenduojamą žmogui dozę, remiantis sisteminė ivakaftoro ir jo metabolitų ekspozicija, vartojant vien ivakaftorą, nustatyti kataraktos atvejai. Šio pokyčio neaptikta žiurkių patelių, kurios buvo gydomos ivakaftoru nuo 7 iki 17 vaikingumo paros, vaisiams, žiurkių jaunikliams, į kurių organizmą ivakaftoro pateko per patelės pieną iki 20 paros po atsivedimo, 7 savaičių amžiaus žiurkėms arba 3,5-5 mėnesių amžiaus šunims, kurie buvo gydomi ivakaftoru. Galima šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Kroskarmeliozės natrio druska
Hipromeliozės acetato sukcinatas
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Manitolis
Sacharozė
Natrio laurilsulfatas (E487)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruošto vartoti mišinio savybės išlieka stabilios vieną valandą.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dvipusis polietileno tereftalato/polietileno/folijos/polietileno (BOPET/PE/folijos/PE) paketėlis.

Pakuotėje yra 56 paketėliai (4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 paketėlių)

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/003

EU/1/12/782/004

EU/1/12/782/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. liepos 23 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. balandžio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

| Aprašymas | Terminas |
|--|--|
| <p>Ilgalaikis veiksmingumo tyrimas, kuriuo siekiama palyginti ligos progresavimą tarp CF sergančių pacientų vaikų, kuriems nustatyta nurodyta CFTR vartų mechanizmo mutacija ir kurie yra nuo 2 iki 5 metų amžiaus pradėdant gydymą Kalydeco, su ligos progresavimu lygiagrečioje atitinkamoje CF sergančių (atitinkamo amžiaus) vaikų, kurie niekada nebuvo gydomi Kalydeco, grupėje.</p> | <p>1-oji tarpinė analizė: 2017 m. gruodžio mėn.</p> <p>2-oji tarpinė analizė: 2019 m. gruodžio mėn.</p> <p>3-oji tarpinė analizė: 2021 m. gruodžio mėn.</p> <p>Galutinė ataskaita: 2023 m. gruodžio mėn.</p> |

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 56 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Vartokite kartu su maistu, kuriame yra riebalų.

Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/002

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 150 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 56 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 150 mg tabletės
ivacaftorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 28 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.

Vartokite kartu su maistu, kuriame yra riebalų.

Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti.

Norėdami uždaryti, įkiškite žemiau esančią auselelę

Atidarykite

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/005

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 150 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖ – 28 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.

Vartokite kartu su maistu, kuriame yra riebalų.

Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/005

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 28 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 150 mg tabletės
ivacaftorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Vertex

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 28 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.

Vartokite kartu su maistu, kuriame yra riebalų.

Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti.

Norėdami uždaryti, įkiškite žemiau esančią auselelę

Atidarykite

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/007

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 75 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖ – 28 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas.

Vartokite kartu su maistu, kuriame yra riebalų.

Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/007

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 28 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg tabletės
ivacaftorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Vertex

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Vartokite kartu su maistu, kuriame yra riebalų.

Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 150 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 25 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granuliu paketėlyje yra 25 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

56 paketėliai

4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 25 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 25 mg granulės pakėtėlyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granulėjų pakėtėlyje yra 25 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės pakėtėlyje

14 pakėtėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą pakėtėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvaltykite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

Rytas

Vakaras

P. A. T. K. Pn. Š. S.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/006

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kalydeco 25 mg granulės
ivacaftorum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 50 mg granulės pakėtėlyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granulėjų pakėtėlyje yra 50 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės pakėtėlyje

56 pakėtėliai

4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 pakėtėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą pakėtėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 50 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 50 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granuliu paketėlyje yra 50 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

14 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvaltykite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

Rytas

Vakaras

P. A. T. K. Pn. Š. S.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/003

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kalydeco 50 mg granulės
ivacaftorum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje
ivakaftoras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granuliu paketėlyje yra 75 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

56 paketėliai

4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/004

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 75 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg granulės pakėtėlyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granulėjų pakėtėlyje yra 75 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės pakėtėlyje

14 pakėtėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą pakėtėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvaltykite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

Rytas

Vakaras

P. A. T. K. Pn. Š. S.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/004

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

PAKETĖLIAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kalydeco 75 mg granulės
ivacaftorum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės ivakaftoras (*ivacaftorum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kalydeco ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kalydeco
3. Kaip vartoti Kalydeco
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kalydeco
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kalydeco ir kam jis vartojamas

Kalydeco sudėtyje yra veikliosios medžiagos ivakaftoro. Ivakaftoras veikia cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (CFTR) lygyje, t. y., baltymo, kuris ląstelių paviršiuje sudaro kanalą, kuriuo tokios dalelės kaip chloridas pernešamos į ląsteles ir iš jų. Dėl *CFTR* gene (žr. toliau) esančių mutacijų sergantiesiems cistine fibroze (CF) chloridų pernaša sutrikdoma. Ivakaftoras padeda tam tikriems nenormaliems CFTR baltymams dažniau atsiverti ir pagerinti chloridų pernašą į ląsteles ir iš jų.

Kalydeco tabletės skirtos:

- Monoterapijai (vartojant vieną vaistą) 6 metų ir vyresnių pacientų, sveriančių 25 kg arba daugiau, sergančių cistine fibroze (CF), kuriems nustatyta viena iš šių cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) geno *R117H* mutacija arba viena iš vartų mechanizmo (angl. *gating*) mutacijų: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* arba *S549R*, gydymui.
- Vartoti derinyje su tezakaftoro / ivakaftoro tabletėmis 6 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems CF, kurie turi dvi *CFTR* geno *F508del* mutacijas (homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu) arba kurie turi *F508del* mutaciją ir tam tikras kitas antras mutacijas, dėl kurių sumažėja *CFTR* baltymo kiekis ir (arba) funkcija (heterozigotiniai *F508del* mutacijos su su likusios funkcijos (angl. *residual function*, RF) mutacija atžvilgiu). Jeigu Jums buvo skirtas Kalydeco vartoti kartu su tezakaftoru / ivakaftoru, perskaitykite pastarųjų pakuotės lapelį. Jame pateikiama svarbi informacija apie tai, kaip vartoti šiuos du vaistus.
- Derinant su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tabletėmis 6 metų bei vyresniems pacientams, sergantiems CF, kuriems yra bent viena *CFTR* geno *F508del* mutacija. Jeigu Jums buvo skirtas Kalydeco vartoti kartu su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, perskaitykite pastarųjų pakuotės lapelį. Jame pateikiama svarbi informacija apie tai, kaip vartoti šiuos du vaistus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kalydeco

Kalydeco vartoti negalima

- jeigu yra alergija ivakaftorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Kalydeco.

- Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra arba anksčiau buvo kepenų funkcijos sutrikimų. Gydytojas gali pakoreguoti Jūsų dozę.
- Kai kuriems Kalydeco (vieną arba derinyje su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) vartojantiems žmonėms nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje. Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė bent vienas iš toliau išvardytų simptomų, kurie gali rodyti kepenų sutrikimus:
 - skausmas arba diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje;
 - pageltusi oda arba akių baltymai;
 - apetito sumažėjimas;
 - pykinimas arba vėmimas;
 - tamsus šlapimas.

Prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu, ypač pirmaisiais metais ir ypač jeigu anksčiau Jūsų kraujo tyrimai rodė didelį kepenų fermentų kiekį, gydytojas atliks tam tikrus kraujo tyrimus kepenų funkcijai patikrinti.

- Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra arba anksčiau buvo inkstų funkcijos sutrikimų.
- Vartoti Kalydeco (vieną arba derinyje su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) nerekomenduojama, jeigu Jums buvo atlikta organų transplantacija.
- Pasitarkite su gydytoju, jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų, pvz., esate moteris, vartojanti kontraceptines tabletes. Tai gali reikšti didesnę tikimybę, kad Jums vartojant Kalydeco su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru deriniu atsiras išbėrimas.
- Kai kuriems Kalydeco (vienu arba derinyje su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) gydomiems vaikams ir paaugliams nustatytas akies lęšiuko pakitimas (katarakta) be jokio poveikio regėjimui. Prieš pradėdant gydymą ivakaftoru ir gydymo metu gydytojas gali atlikti tam tikrus akių tyrimus.
- Vartoti Kalydeco (vieną arba derinyje su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) reikia tik tada, jeigu Jums nustatyta viena *CFTR* geno mutacija, nurodyta 1 skyriuje („Kas yra Kalydeco ir kam jis vartojamas“)

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems kaip 4 mėnesių vaikams, nes nežinoma, ar ivakaftoras yra saugus ir veiksmingas šiems vaikams.

Šio vaisto negalima duoti derinyje su tezakaftoru / ivakaftoru jaunesniems kaip 6 metų vaikams arba derinyje su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru jaunesniems kaip 6 metų vaikams, nes nežinoma, ar jiems šie vaistai yra saugūs ir veiksmingi.

Kiti vaistai ir Kalydeco

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai gali veikti Kalydeco poveikį arba padidinti šalutinio poveikio tikimybę. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų. Gydytojas gali nuspręsti koreguoti dozę arba Jus papildomai tirti.

- **Priešgrybelinių vaistų** (vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra flukonazolas, itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas.
- **Antibiotikų** (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra klaritromicinas, eritromicinas, rifabutinas, rifampicinas ir telitromicinas.
- **Vaistų nuo epilepsijos** (vartojamų epilepsijos priepuoliams arba traukuliams gydyti). Tarp jų yra karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- **Žolinių preparatų**. Tarp jų yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatai.
- **Imunitetą slopinančių preparatų** (vartojamų po organo transplantacijos). Tarp jų yra ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas.
- **Širdį veikiančių glikozidų** (vartojamų kai kurioms širdies būklėms gydyti). Tarp jų yra digoksinas.
- **Antikoagulantų** (vartojamų kraujo krešulių susidarymui išvengti). Tarp jų yra varfarinas.
- **Vaistų nuo cukrinio diabeto**. Tarp jų yra glimepiridas ir glipizidas.
- **Vaistų, kurie mažina kraujospūdį**. Tarp jų yra verapamilis.

Kalydeco vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo Kalydeco metu venkite maisto ir gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų, nes jie gali sustiprinti Kalydeco šalutinį poveikį, padidindami ivakaftoro kiekį Jūsų organizme.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jei įmanoma, nėštumo metu Kalydeco geriau nevartoti; gydytojas padės Jums nuspręsti, kas geriausiai tinka Jums ir Jūsų vaikui.

Nežinoma, ar ivakaftoras išsiskiria į moters pieną. Jeigu planuojate žindyti, tai prieš vartodama Kalydeco pasitarkite su gydytoju. Gydytojas nuspręs, ar rekomenduoti Jums nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą ivakaftoru. Gydytojas atsižvelgs į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kalydeco gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu Jums svaigsta galva, nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite mechanizmų.

Kalydeco sudėtyje yra laktozės ir natrio.

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Kalydeco dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kalydeco

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Gydytojas nuspręs, kuris vaistas ir dozė Jums tinka.

Kalydeco dozavimo rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos

| | Rytas | Vakaras |
|---|---|-------------------------------|
| Kalydeco monoterapija | | |
| 6 metų ir vyresni, ≤ 25 kg | Viena Kalydeco 150 mg tabletė | Viena Kalydeco 150 mg tabletė |
| Kalydeco kartu su tezakaftoru / ivakaftoru | | |
| Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų, < 30 kg | Viena tezakaftoro 50 mg / ivakaftoro 75 mg tabletė | Viena Kalydeco 75 mg tabletė |
| Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų, ≥ 30 kg | Viena tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė | Viena Kalydeco 150 mg tabletė |
| 12 metų ir vyresni | Viena tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė | Viena Kalydeco 150 mg tabletė |
| Kalydeco kartu su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru | | |
| Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų, < 30 kg | Dvi ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletės | Viena Kalydeco 75 mg tabletė |
| Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų, ≥ 30 kg | Dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės | Viena Kalydeco 150 mg tabletė |
| 12 metų ir vyresni | Dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės | Viena Kalydeco 150 mg tabletė |

Rytines ir vakarines dozes gerkite su maždaug 12 valandų pertrauka kartu su maistu, turinčiu riebalų.

Turite toliau vartoti visus kitus savo vaistus, nebent gydytojas nurodė nutraukti kurio nors vaisto vartojimą.

Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, gydytojui gali reikėti sumažinti Jūsų vartojamų tablečių dozę, nes Jūsų kepenys nepašalins šio vaisto taip greitai, kaip žmonėms, kurių kepenų funkcija yra normali.

Šis vaistas skirtas vartoti per burną.

Nurykite visą tabletę. Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti. Kalydeco tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų.

Riebalų yra valgiuose ar užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat tuose, kuriuose yra kiaušinių. Kitas riebalų turintis maistas:

- sūris, nenugriebtas pienas, nenugriebto pieno produktai, jogurtas, šokoladas;
- mėsa, riebi žuvis;
- avokadai, humusas, sojų pagrindo produktai (tofu);
- riešutai, riebalų turintys maistiniai batonėliai ar gėrimai.

Ką daryti pavartojus per didelę Kalydeco dozę?

Gali pasireikšti šalutinis poveikis, įskaitant išvardytą toliau esančiame 4 skyriuje. Tokiu atveju pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei įmanoma, su savimi turėkite vaistą ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti Kalydeco

Išgerkite praleistą dozę, jeigu ją turėjote išgerti prieš mažiau kaip 6 valandas. Jeigu praėjo daugiau laiko, vartokite kitą dozę pagal įprastą grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Kalydeco

Vartokite Kalydeco tiek laiko, kiek rekomenduoja gydytojas. Negalima nutraukti vartojimo tol, kol gydytojas nenurodys. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pilvo skausmas ir padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje.

Galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai

CF sergantiems pacientams dažnai padidėja kepenų fermentų kiekis kraujyje, taip pat nustatyta pacientams, vartojantiems Kalydeco vieną arba derinyje su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru.

Pacientams, vartojantiems Kalydeco derinyje su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, nustatytas kepenų pažeidimas ir blogėjanti kepenų funkcija žmonėms, sergantiems sunkia kepenų liga. Kepenų funkcijos pablogėjimas gali būti sunkus ir gali prireikti transplantacijos.

Toliau išvardyti galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai:

- skausmas arba diskomfortas (nemalonus pojūtis) viršutinėje dešinėje pilvo srityje;
- pageltusi oda arba akių baltymai;
- apetito stoka;
- pykinimas arba vėmimas;
- tamsus šlapimas.

Jeigu Jums yra bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- viršutinių kvėpavimo takų infekcija (bendras peršalimas), įskaitant gerklės skausmą ir nosies užgulimą;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- pasikeitęs bakterijų gleivėse tipas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (kepenų funkcijos sutrikimo požymiai);
- išbėrimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nosies varvėjimas;
- ausų skausmas, ausų diskomfortas;
- spengimas ausyse;
- paraudimas ausies viduje;
- vidinės ausies sutrikimas (svaigulys, galvos sukimasis);
- sinusų (ančių) sutrikimai (sinusų užburkimas);
- paraudimas gerklėje;
- krūties auglys;
- šleikštulys (pykinimas);
- gripas;

- mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija);
- sutrikęs kvėpavimas (dusulys arba pasunkėjęs kvėpavimas);
- pilvo pūtimas (dujų kaupimasis);
- spuogai (aknė);
- niežinti oda;
- padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas (raumenų irimo požymis), kurį rodo kraujo tyrimų rezultatai.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- užgultas ausys;
- krūties uždegimas;
- krūties padidėjimas vyrams;
- spenelių pokyčiai arba skausmas;
- švokštimas;
- padidėjęs kraujospūdis.

Papildomas šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams nustatytas šalutinis poveikis yra panašus į poveikį, nustatytą suaugusiesiems. Tačiau padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje dažniau nustatytas jaunesnio amžiaus vaikams.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kalydeco

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, buteliuko etiketės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kalydeco sudėtis

Veiklioji medžiaga yra ivakaftoras.

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 75 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro.

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 150 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro.

- Pagalbinės medžiagos yra
- Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, hipromeliozės acetato sukcinatas, kroskarmeliozės natrio druska, natrio laurilsulfatas (E487), bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir magnio stearatas.
- Dengianti plėvelė: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis (PEG 3350), talkas, indigokarminas (E132) ir karnaubo vaškas.
- Spausdinimo rašalas: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520) ir amoniako koncentruotas tirpalas.

Žr. 2 skyriaus pabaigoje, „Kalydeco sudėtyje yra laktozės ir natrio“.

Kalydeco išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai mėlynos kapsulės formos 12,7 mm × 6,8 mm tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „V 75“, o kita pusė yra lygi.

Tiekiamos tokio dydžio pakuotės:

- lizdinių plokštelių kortelių pakuotė su 28 plėvele dengtomis tabletėmis.

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai mėlynos kapsulės formos 16,5 mm × 8,4 mm tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „V 150“, o kita pusė yra lygi.

Tiekiamos tokio dydžio pakuotės:

- lizdinių plokštelių kortelių pakuotė su 28 plėvele dengtomis tabletėmis;
- lizdinių plokštelių pakuotė su 56 plėvele dengtomis tabletėmis;
- buteliukas su 56 plėvele dengtomis tabletėmis.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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/Τηφ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:
+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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kalydeco 25 mg granulės paketėlyje
Kalydeco 50 mg granulės paketėlyje
Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje
ivakaftoras (*ivacaftorum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jūsų vaikui svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kalydeco ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Kalydeco
3. Kaip vartoti Kalydeco
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kalydeco
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kalydeco ir kam jis vartojamas

Kalydeco sudėtyje yra veikliosios medžiagos ivakaftoro. Ivakaftoras veikia cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (CFTR) lygyje, t. y., baltymo, kuris ląstelių paviršiuje sudaro kanalą, kuriuo tokios dalelės kaip chloridas pernešamos į ląsteles ir iš jų. Dėl *CFTR* gene (žr. toliau) esančių mutacijų sergantiesiems cistine fibroze (CF) chloridų pernaša sutrikdoma. Ivakaftoras padeda tam tikriems nenormaliems CFTR baltymams dažniau atsiverti ir pagerinti chloridų pernašą į ląsteles ir iš jų.

Kalydeco granulės skirtos cistine fibroze (CF) sergančių 4 mėnesių ir vyresnių kūdikių ir vaikų, sveriančių nuo 5 kg iki mažiau kaip 25 kg, kuriems nustatyta viena iš šių cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) geno *R117H* mutacija arba viena iš vartų mechanizmo (angl. *gating*) mutacijų: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* arba *S549R*, gydymui.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Kalydeco

Kalydeco vartoti negalima

- jeigu Jūsų vaikui yra alergija ivakaftorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su vaiko gydytoju, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti Kalydeco.

- Pasitarkite su vaiko gydytoju, jeigu Jūsų vaikui yra arba anksčiau buvo kepenų funkcijos sutrikimų. Jūsų vaiko gydytojas gali pakoreguoti Jūsų vaiko dozę.

- Kai kuriems Kalydeco vartojantiems žmonėms nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje. Iš karto pasakykite Jūsų vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikui pasireiškė bent vienas iš toliau išvardytų simptomų, kurie gali rodyti kepenų sutrikimus:
 - skausmas arba diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje;
 - pageltusi oda arba akių baltymai;
 - apetito sumažėjimas;
 - pykinimas arba vėmimas;
 - tamsus šlapimas.

Prieš Jūsų vaikui pradėdant gydymą ir gydymo metu, ypač pirmaisiais metais ir ypač jeigu anksčiau kraujo tyrimai rodė didelį kepenų fermentų kiekį, Jūsų vaiko gydytojas atliks tam tikrus kraujo tyrimus Jūsų vaiko kepenų funkcijai patikrinti.

- Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju, jeigu Jūsų vaikui yra arba anksčiau buvo inkstų funkcijos sutrikimų.
- Vartoti Kalydeco pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija, nerekomenduojama.
- Gydymo metu kai kuriems vaikams ir paaugliams nustatytas akies lęšiuko pakitimas (katarakta) be jokio poveikio regėjimui.

Prieš pradėdant gydymą ivakaftoru ir gydymo metu gydytojas gali atlikti tam tikrus akių tyrimus.

Vaikams

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems kaip 4 mėnesių vaikams, nes nežinoma, ar ivakaftoras yra saugus ir veiksmingas šiems vaikams.

Kiti vaistai ir Kalydeco

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite Jūsų vaiko gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai gali veikti Kalydeco poveikį arba padidinti šalutinio poveikio tikimybę. Ypač svarbu pasakyti Jūsų vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikas vartoja bet kurį iš toliau nurodytų vaistų. Jūsų vaiko gydytojas gali nuspręsti koreguoti Jūsų vaiko dozę arba kad reikia papildomai tirti.

- **Priešgrybelinių vaistų** (vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra flukonazolas, itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas.
- **Antibiotikų** (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra klaritromicinas, eritromicinas, rifabutinas, rifampicinas ir telitromicinas.
- **Vaistų nuo epilepsijos** (vartojamų epilepsijos priepuoliams gydyti). Tarp jų yra karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- **Žolinių preparatų**. Tarp jų yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatai.
- **Imunitetą slopinančių preparatų** (vartojamų po organo transplantacijos). Tarp jų yra ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas.
- **Širdį veikiančių glikozidų** (vartojamų kai kurioms širdies būklėms gydyti). Tarp jų yra digoksinas.
- **Antikoagulantų** (vartojamų kraujo krešulių susidarymui išvengti). Tarp jų yra varfarinas.
- **Vaistų nuo cukrinio diabeto**. Tarp jų yra glimepiridas ir glipizidas.
- **Vaistų, kurie mažina kraujospūdį**. Tarp jų yra verapamilis.

Kalydeco vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo Kalydeco metu venkite duoti vaikui maisto ar gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų, nes jie gali padidinti Kalydeco šalutinį poveikį, padidindami ivakaftoro kiekį Jūsų vaiko organizme.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kalydeco Jūsų vaikui gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu Jūsų vaikui svaigsta galva, patartina nevažiuoti dviračiu arba neužsiimti veikla, reikalaujančia viso jo(s) dėmesio.

Kalydeco sudėtyje yra laktozės ir natrio.

Jeigu Jūsų vaiko gydytojas Jums yra sakęs, kad Jūsų vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti šį vaistą.

Kalydeco dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kalydeco

Visada duokite Jūsų vaikui šį vaistą tiksliai kaip nurodė Jūsų vaiko gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją.

Jūsų vaiko gydytojas nustatys vaikui tinkamą dozę. Jūsų vaikas turi toliau vartoti visus savo vaistus, nebent vaiko gydytojas nurodė nutraukti kurio nors vaisto vartojimą.

Kalydeco dozavimo rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos 4 mėnesių ir vyresniems vaikams

| Amžius | Svoris | Dozė | Bendra paros dozė |
|---|---------------------------------|--|-------------------|
| nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių | 5 kg arba daugiau | Vienas Kalydeco 25 mg granulių paketėlis, vartojamas per burną kas 12 valandų su maistu, kuriame yra riebalų | 50 mg |
| 6 mėnesių ir vyresni | Nuo 5 kg iki mažiau kaip 7 kg | Vienas Kalydeco 25 mg granulių paketėlis, vartojamas per burną kas 12 valandų su maistu, kuriame yra riebalų | 50 mg |
| | Nuo 7 kg iki mažiau kaip 14 kg | Vienas Kalydeco 50 mg granulių paketėlis, vartojamas per burną kas 12 valandų su maistu, kuriame yra riebalų | 100 mg |
| | Nuo 14 kg iki mažiau kaip 25 kg | Vienas Kalydeco 75 mg granulių paketėlis, vartojamas per burną kas 12 valandų su maistu, kuriame yra riebalų | 150 mg |
| | 25 kg arba daugiau | Žr. Kalydeco tablečių pakuotės lapelį | |

Jeigu Jūsų vaikui yra kepenų funkcijos sutrikimų, Jūsų vaiko gydytojui gali reikėti sumažinti Kalydeco dozę, nes Jūsų vaiko kepenys nepašalins vaisto taip greitai, kaip vaikams, kurių kepenų funkcija yra normali.

- **Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimai 6 mėnesių arba vyresniems vaikams:** dozė gali būti sumažinta iki pusės pirmiau lentelėje nurodytos dozės, kuri yra vienas paketėlis kartą per parą.
- **Sunkūs kepenų funkcijos sutrikimai 6 mėnesių arba vyresniems vaikams:** vartoti nerekomenduojama, tačiau Jūsų vaiko gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikui galima vartoti šį vaistą, tokiu atveju (pirmiau lentelėje nurodytą) dozę reikia sumažinti iki vieno paketėlio kas antrą parą.
- **Kepenų funkcijos sutrikimai nuo 4 mėnesių iki 6 mėnesių vaikams:** vartoti nerekomenduojama, tačiau Jūsų vaiko gydytojas nuspręs, ar šis vaistas tinka vartoti Jūsų vaikui ir kokią dozę Jūsų vaikui reikia vartoti.

Kalydeco skirtas vartoti per burną.

Kiekvienas paketėlis skirtas vartoti tik vieną kartą.

Kalydeco davimas Jūsų vaikui:

- Laikykite granulių paketėlį taip, kad kirpimo linija būtų viršuje.
- Švelniai pakratykite paketėlį, kad turinys nusėstų.
- Praplėškite arba prakirpkite paketėlį palei kirpimo liniją.
- Sumaišykite visą paketėlio turinį su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto ar skysčio. Maistas arba skystis turi būti kambario arba žemesnės temperatūros. Pagal amžių tinkamo minkšto maisto ar skysčio pavyzdžiai gali būti vaisių ar daržovių tyrės, jogurtas, obuolių tyrė, vanduo, pienas, motinos pienas, pieno mišiniai kūdikiams arba sultys.
- Sumaišę nedelsdami duokite vaistą vaikui vartoti. Jei tai neįmanoma, duokite vaistą suvartoti per valandą po sumaišymo. Užtikrinkite, kad mišinys būtų suvartotas visas ir nedelsiant.
- Prieš pat duodant vartoti vaistą arba iš karto po to reikia duoti vaikui suvalgyti valgį ar užkandį, kuriame yra riebalų (kai kurie pavyzdžiai pateikiami toliau).

Riebalų yra valgiuose ar užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat tuose, kuriuose yra kiaušinių. Kitas riebalų turintis maistas:

- sūris, nenugriebtas pienas, nenugriebto pieno produktai, jogurtas, motinos pienas, pieno mišiniai kūdikiams, šokoladas;
- mėsa, riebi žuvis;
- avokadai, humusas, sojų pagrindo produktai (tofu);
- riešutai, riebalų turintys maistiniai batonėliai ar gėrimai.

Ką daryti Jūsų vaikui pavartojus per didelę Kalydeco dozę?

Jūsų vaikui gali pasireikšti šalutinis poveikis, įskaitant išvardytą toliau esančiame 4 skyriuje. Tokiu atveju pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju arba vaistininku. Jei įmanoma, su savimi turėkite Jūsų vaiko vaistą ir šį lapelį.

Pamiršus duoti vaikui Kalydeco

Duokite praleistą dozę, jeigu Jūsų vaikas ją turėjo išgerti prieš mažiau kaip 6 valandas. Jeigu praėjo daugiau laiko, tegu Jūsų vaikas vartoja kitą dozę pagal įprastą grafiką. Negalima vaikui duoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jūsų vaikui nustojus vartoti Kalydeco

Skirkite Kalydeco savo vaikui tiek laiko, kiek rekomenduoja Jūsų vaiko gydytojas. Negalima nutraukti vartojimo tol, kol Jūsų vaiko gydytojas nenurodys. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pilvo skausmas ir padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje.

Galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai

CF sergantiems pacientams dažnai padidėja kepenų fermentų kiekis kraujyje. Toliau išvardyti galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai:

- skausmas arba diskomfortas (nemalonus pojūtis) viršutinėje dešinėje pilvo srityje;

- pageltusi oda arba akių baltymai;
- apetito stoka;
- pykinimas arba vėmimas;
- tamsus šlapimas.

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė bet kuris iš šių, nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- viršutinių kvėpavimo takų infekcija (bendras peršalimas), įskaitant gerklės skausmą ir nosies užgulimą;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- viduriavimas;
- skrandžio arba pilvo skausmas;
- pasikeitęs bakterijų gleivėse tipas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (kepenų funkcijos sutrikimo požymiai);
- išbėrimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nosies varvėjimas;
- ausų skausmas, ausų diskomfortas;
- spengimas ausyse;
- paraudimas ausies viduje;
- vidinės ausies sutrikimas (svaigulys, galvos sukimasis);
- sinusų užburkimas;
- paraudimas gerklėje;
- krūties auglys.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- užgultos ausys;
- krūties uždegimas;
- krūties padidėjimas vyrams;
- spenelių pokyčiai arba skausmas.

Papildomas šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams nustatytas šalutinis poveikis yra panašus į poveikį, nustatytą suaugusiesiems. Tačiau padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje dažniau nustatytas jaunesnio amžiaus vaikams.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite Jūsų vaiko gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kalydeco

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir ant dėklo bei paketėlio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vartoti mišinio savybės išlieka stabilios vieną valandą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kalydeco sudėtis

Kalydeco 25 mg granulės paketėlyje:

veiklioji medžiaga yra ivakaftoras. Kiekviename paketėlyje yra 25 mg ivakaftoro.

Kalydeco 50 mg granulės paketėlyje:

veiklioji medžiaga yra ivakaftoras. Kiekviename paketėlyje yra 50 mg ivakaftoro.

Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje:

veiklioji medžiaga yra ivakaftoras. Kiekviename paketėlyje yra 75 mg ivakaftoro.

Pagalbinės medžiagos yra: bevandenis koloidinis silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozės acetato sukcinatas, laktozė monohidratas, magnio stearatas, manitolis, sacharozė ir natrio laurilsulfatas (E487).

Žr. 2 skyriaus pabaigoje, „Kalydeco sudėtyje yra laktozės ir natrio“.

Kalydeco išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kalydeco 25 mg granulių paketėlyje yra baltos arba balkšvos granulės.

Kalydeco 50 mg granulių paketėlyje yra baltos arba balkšvos granulės.

Kalydeco 75 mg granulių paketėlyje yra baltos arba balkšvos granulės.

Granulės tiekiamos paketėliuose.

- Pakuotėje yra 56 paketėliai (4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 paketėlių)

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Almac Pharma Services Limited
Seago Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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/Τηλ/Tlf/Sími/Τηλ/Ρηλ:
+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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.