

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes
Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 83,6 mg laktozes monohidrāta.

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 167,2 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes

Gaiši zilās kapsulas formas apvalkotās tabletes ar melnas tintes uzrakstu „V 75” vienā pusē un gludas otrā pusē (12,7 mm × 6,8 mm modificētas tabletes formā).

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes

Gaiši zilās kapsulas formas apvalkotās tabletes ar melnas tintes uzrakstu „V 150” vienā pusē un gludas otrā pusē (16,5 mm × 8,4 mm modificētas tabletes formā).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kalydeco tabletes ir paredzētas:

- monoterapijā pieaugušo, pusaudžu un bērnu, kuri ir sasnieguši 6 gadu vecumu un ķermeņa masu vismaz 25 kg, ar cistisko fibrozi (CF) ārstēšanai, kuriem ir *R117H CFTR* mutācija vai viena no šādām vērtību (III klases) mutācijām cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (*CFTR*) gēnā: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vai *S549R* (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu);
- kombinācijā ar tezakaftora/ivakaftora tabletēm pieaugušo, pusaudžu un vismaz 6 gadus vecu bērnu ar cistisko fibrozi (CF) ārstēšanai, kam ir homozigota *F508del* mutācija vai heterozigota *F508del* mutācija un kāda no tālāk norādītajām mutācijām *CFTR* gēnā: *P67L*, *R117C*, *L206W*,

R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G un 3849+10kbC→T;

- kombinācijā ar ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora tabletēm pieaugušo, pusaudžu un vismaz 6 gadus vecu bērnu ar cistisko fibrozi (CF) ārstēšanai, kam ir vismaz viena *F508del* mutācija *CFTR* gēnā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Kalydeco drīkst ordinēt tikai ārsti ar pieredzi cistiskās fibrozes ārstēšanā. Ja pacienta genotips nav zināms, pirms ārstēšanas sākuma jāizmanto precīza un apstiprināta genotipēšanas metode, lai apstiprinātu norādītas mutācijas esamību *CFTR* gēnā (skatīt 4.1. apakšpunktu). *R117H* mutāciju poli-T varianta fāze jānosaka saskaņā ar vietējiem klīniskajiem ieteikumiem.

Devas

Pieaugušajiem, pusaudžiem un vismaz 6 gadus veciem bērniem devas jāpiemēro atbilstoši norādījumiem 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā deva

	No rīta	Vakarā
Ivakaftors monoterapijā		
6 gadus veci un vecāki, ≥ 25 kg	Viena ivakaftora 150 mg tablete	Viena ivakaftora 150 mg tablete
Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru		
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, < 30 kg	Viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete	Viena ivakaftora 75 mg tablete
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, ≥ 30 kg	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete	Viena ivakaftora 150 mg tablete
12 gadus veci un vecāki	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete	Viena ivakaftora 150 mg tablete
Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru		
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, < 30 kg	Divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes	Viena ivakaftora 75 mg tablete
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, ≥ 30 kg	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	Viena ivakaftora 150 mg tablete
12 gadus veci un vecāki	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	Viena ivakaftora 150 mg tablete

Rīta un vakara deva jālieto, ievērojot apmēram 12 stundu starplaiku, kopā ar taukus saturošu uzturu (skatīt apakšpunkta sadaļu „Lietošanas veids”).

Izlaista deva

Ja kopš izlaistās rīta vai vakara devas laika pagājušas ne vairāk kā 6 stundas, pacientam jāiesaka izlaisto devu lietot iespējami drīz, un pēc tam nākamo devu lietot parastajā iepļānotajā laikā. Ja no ierastā devas lietošanas laika pagājis vairāk par 6 stundām, tad pacientam jāiesaka nogaidīt līdz nākamajai iepļānotājai devai.

Pacienti, kuri lieto Kalydeco kombinētā režīmā, jāiesaka vienlaicīgi nelietot vairāk par vienu jebkuru zāļu devu.

Lietošana vienlaicīgi ar CYP3A inhibitoriem

Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem monoterapijā vai kombinācijā ar tezakafтору/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakafтору/eleksakaftoru, deva jāsamazina (ieteicamo devu skatīt 2. tabulā). Devu lietošanas intervāli jāpielāgo atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

2. tabula. Ieteicamā deva, lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem

	Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori	Spēcīgi CYP3A inhibitori
Ivakaftors monoterapijā		
6 gadus veci un vecāki, ≥ 25 kg	Viena ivakaftora 150 mg tablete no rīta vienreiz dienā. Nav vakara devas.	Viena ivakaftora 150 mg tablete no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku. Nav vakara devas.
Ivakaftors kombinācijā ar tezakafтору/ivakaftoru		
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, < 30 kg	Pārmaiņus katru rītu: - viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete pirmajā dienā; - viena ivakaftora 75 mg tablete nākamajā dienā. Turpina mainīt tabletes katru dienu. Nav vakara devas.	Viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku. Nav vakara devas.
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, ≥ 30 kg	Pārmaiņus katru rītu: - viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete vienreiz dienā pirmajā dienā; - viena ivakaftora 150 mg tablete nākamajā dienā. Turpina mainīt katru dienu. Nav vakara devas.	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku. Nav vakara devas.
12 gadus veci un vecāki	Pārmaiņus katru rītu: - viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete pirmajā dienā; - viena ivakaftora 150 mg tablete nākamajā dienā. Turpina mainīt tabletes katru dienu. Nav vakara devas.	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku. Nav vakara devas.
Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakafтору/eleksakaftoru		
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, < 30 kg	Pārmaiņus katru rītu: - divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes pirmajā dienā; - viena ivakaftora 75 mg tablete nākamajā dienā. Turpina mainīt tabletes katru dienu. Nav vakara devas.	Divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku. Nav vakara devas.

	Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori	Spēcīgi CYP3A inhibitori
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, ≥ 30 kg	<p>Pārmaiņus katru rītu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes pirmajā dienā; - viena ivakaftora 150 mg tablete nākamajā dienā. <p>Turpina mainīt tabletes katru dienu.</p> <p>Nav vakara devas.</p>	<p>Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku.</p> <p>Nav vakara devas.</p>
12 gadus veci un vecāki	<p>Pārmaiņus katru rītu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes pirmajā dienā; - viena ivakaftora 150 mg tablete nākamajā dienā. <p>Turpina mainīt tabletes katru dienu.</p> <p>Nav vakara devas.</p>	<p>Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku.</p> <p>Nav vakara devas.</p>

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Dati par gados vecākiem pacientiem, kuri ārstēti ar ivakaftoru (lietojot monoterapijā vai kombinētajā režīmā), ir ļoti ierobežoti. Īpaši šai pacientu grupai deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Ieteicams ievērot piesardzību pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par vai vienāds ar 30 ml/min) vai ar terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Lietojo ar ivakaftoru monoterapijā vai kombinētā režīmā, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) devu pielāgot nav nepieciešams.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ivakaftora monoterapijā deva jāsamazina līdz 150 mg vienreiz dienā.

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ivakaftora monoterapijā deva jāsamazina līdz 150 mg ik pārdienas vai retāk.

Ieteicamo vakara devu kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru skatīt 3. tabulā.

3. tabula. Ieteicamā deva pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem

	Vidēji smagi traucējumi (B klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)	Vidēji smagi traucējumi (B klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)
Ivakaftors monoterapijā		
6 gadus veci un vecāki, ≥ 25 kg	Viena ivakaftora 150 mg tablete no rīta vienreiz dienā. Nav vakara devas.	Lietošana nav ieteicama, izņemot, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja tiek lietots: lieto vienu ivakaftora 150 mg tableti no rīta ik pārdienas vai retāk. Devu lietošanas intervāls jāpielāgo atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai. Nav vakara devas.
Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru		
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, < 30 kg	Viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete no rīta vienreiz dienā. Nav vakara devas.	Lietošana nav ieteicama, izņemot, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja tiek lietots: lieto vienu tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tableti no rīta vienreiz dienā vai retāk. Devu lietošanas intervāls jāpielāgo atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai. Nav vakara devas.
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, ≥ 30 kg	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta vienreiz dienā. Nav vakara devas.	Lietošana nav ieteicama, izņemot, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja tiek lietots: lieto vienu tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tableti no rīta vienreiz dienā vai retāk. Devu lietošanas intervāls jāpielāgo atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai. Nav vakara devas.
12 gadus veci un vecāki	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta vienreiz dienā. Nav vakara devas.	Lietošana nav ieteicama, izņemot, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja tiek lietots: lieto vienu tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tableti no rīta vienreiz dienā vai retāk. Devu lietošanas intervāls jāpielāgo atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai. Nav vakara devas.

	Vidēji smagi traucējumi (B klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)	Vidēji smagi traucējumi (B klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)
Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru		
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, < 30 kg	<p>Lietošana nav ieteicama. Lietošana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.</p> <p>Ja lieto, maina katru dienu: divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes un vienu ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tableti.</p> <p>Nav vakara devas.</p>	Nedrīkst lietot.
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, ≥ 30 kg	<p>Lietošana nav ieteicama. Lietošana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.</p> <p>Ja lieto, maina katru dienu: divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes un vienu ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tableti.</p> <p>Nav vakara devas.</p>	Nedrīkst lietot.
12 gadus veci un vecāki	<p>Lietošana nav ieteicama. Lietošana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.*</p> <p>Ja lieto, maina katru dienu: divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes un vienu ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tableti.</p> <p>Nav vakara devas.</p>	Nedrīkst lietot.*

* Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

Pediatriskā populācija

Ivakaftora drošums un efektivitāte nav pierādīta, lietojot to monoterapijā bērniem vecumā līdz 4 mēnešiem, ne arī lietojot kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru bērniem vecumā līdz 6 gadiem vai arī lietojot kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru bērniem vecumā līdz 6 gadiem. Dati nav pieejami.

Dati par pacientiem vecumā līdz 6 gadiem, kuriem ir *R117H* mutācija *CFTR* gēnā, ir ierobežoti. Pieejamie dati par 6 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacientiem jānorāda, ka tabletes jānorij veselas. Pirms norīšanas tabletes nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai salauzt, jo pašlaik nav pieejami klīniskie dati, kas atbalstītu citus lietošanas veidus.

Ivakaftora tabletes jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu.

Ārstēšanās laikā jāizvairās no pārtikas vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

1., 2., 5. un 6. pētījumā tika iekļauti tikai pacienti ar CF, kam *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* vārtu (III klases), *G970R* vai *R117H* mutācija bija vismaz vienā *CFTR* gēna alēlē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

5. pētījumā tika iekļauti četri pacienti ar *G970R* mutāciju. Trim no četriem pacientiem hlorīda līmeņa sviedros testa rezultāti mainījās par < 5 mmol/l, un šajā grupā pēc terapijas 8 nedēļām netika novērots klīniski būtisks FEV₁ uzlabojums. Klīnisko efektivitāti pacientiem ar *CFTR* gēna *G970R* mutāciju nebija iespējams noteikt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Efektivitātes rezultāti 2. fāzes pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar CF, kuri ir homozigotiski *F508del* mutācijai *CFTR* gēnā, 16 nedēļu ilgā ārstēšanā ar ivakaftoru neuzrādīja statistiski nozīmīgu FEV₁ atšķirību, salīdzinot ar placebo (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc ivakaftors monoterapijā nav ieteicams šiem pacientiem.

Mazāk pierādījumu par ivakaftora pozitīvo iedarbību iegūts par pacientiem ar *R117H-7T* mutāciju saistībā ar mazāk smagu slimības pakāpi 6. pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ivakaftoru kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru nedrīkst ordinēt pacientiem ar CF, kam ir heterozigota *F508del* mutācija un otra *CFTR* mutācija, kas nav norādīta 4.1. apakšpunktā.

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās un aknu bojājumi

Pacientiem ar cirozi un portālo hipertensiju, saņemot ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, ziņots par aknu mazspēju, kas noveda pie transplantācijas. Lietojiet piesardzīgi pacientiem ar jau esošu progresējošu aknu slimību (piemēram, cirozi, portālo hipertensiju) un tikai tad, ja paredzams, ka ieguvumi atsvērs riskus. Lietojot zāles šādiem pacientiem, viņi pēc ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Mērena transamināžu (alanīna transamināze [AlAT] vai aspartāta transamināze [AsAT]) līmeņu paaugstināšanās CF slimniekiem ir bieži sastopama. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās novērota dažiem pacientiem, kuri ārstēti ar ivakaftoru monoterapijā un kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru. Pacientiem, kuri lieto ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, šī paaugstināšanās dažkārt ir saistīta ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Tāpēc visiem pacientiem pirms ivakaftora terapijas sākšanas, ik pēc 3 mēnešiem pirmajā ārstēšanas gadā un pēc tam ik pēc gada ir ieteicams novērtēt transamināžu (AlAT un AsAT) un kopējā bilirubīna līmeni. Visiem pacientiem ar aknu slimību vai transamināžu līmeņa paaugstināšanos anamnēzē jāapsver biežāka aknu funkciju testu kontrole. Ja nozīmīgi paaugstinās transamināžu līmenis (piemēram, pacientiem, kam AlAT vai AsAT $> 5 \times$ pārsniedz augšējo normālā līmeņa robežvērtību [*upper limit of normal* – ULN] vai arī AlAT vai AsAT $> 3 \times$ ULN un bilirubīna līmenis $> 2 \times$ ULN), devu lietošana jāpārtrauc un līdz brīdim, kad patoloģiskais stāvoklis normalizējas, rūpīgi jāseko laboratorisko analīžu rādītājiem. Pēc transamināžu paaugstinātā līmeņa normalizēšanās jāapsver ieguvumi un riski no zāļu lietošanas atsākšanas (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ivakaftora lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar tezaftoru/ivakaftoru pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama, izņemot, ja sagaidāmie ieguvumi pārsniedz riskus. Pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ārstēt ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezaftoru/eleksaftoru (skatīt 3. tabulu un 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ivakaftora lietošana kombinācijā ar ivakaftoru/tezaftoru/eleksaftoru nav ieteicama. Ārstēšana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja zāles lieto, tās jālieto piesardzīgi samazinātā devā (skatīt 3. tabulu un 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ieteicams ievērot piesardzību, ja ivakaftoru monoterapijā vai kombinācijā ar tezaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezaftoru/eleksaftoru lieto pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai ar terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti pēc orgānu transplantācijas

Ivakaftora lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar tezaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezaftoru/eleksaftoru nav pētīta pacientiem ar CF, kam veikta orgānu transplantācija. Tāpēc pacientiem, kam veikta transplantācija, to lietot nav ieteicams. Informāciju par mijiedarbību ar ciklosporīnu vai takrolimu skatīt 4.5. apakšpunktā.

Izsitumu notikumi

Izsitumu notikumi, lietojot ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezaftoru/eleksaftoru, biežāk bija sievietēm nekā vīriešiem, īpaši sievietēm, kuras lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus. Nevar izslēgt hormonālo kontracepcijas līdzekļu nozīmi izsitumu sastopamībā. Pacientiem, kuri lieto hormonālos kontracepcijas līdzekļus un kam attīstās izsitumi, jāapsver ārstēšanas ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezaftoru/eleksaftoru un hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem pārtraukšana. Pēc izsitumu izzušanas jāapsver, vai ivakaftora kombinācijā ar ivakaftoru/tezaftoru/eleksaftoru lietošanas atsākšana bez hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem ir piemērota. Ja izsitumi nerodas atkārtoti, var apsvērt hormonālo kontracepcijas līdzekļu lietošanas atsākšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar zālēm

CYP3A induktori

Ivakaftora iedarbību nozīmīgi pavājina un eleksaftora un tezaftora iedarbību, paredzams, pavājina vienlaicīgi lietoti CYP3A induktori, kuru dēļ ivakaftora efektivitāte var pavājināties, tāpēc vienlaicīgi lietot ivakaftoru (monoterapijā vai kombinācijā ar tezaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezaftoru/eleksaftoru) un spēcīgus CYP3A induktorus nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A inhibitori

Vienlaicīgi lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, ivakaftora, tezaftora un eleksaftora iedarbība pastiprinās. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, ivakaftora deva (monoterapijā vai kombinācijā ar tezaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezaftoru/eleksaftoru) ir jāpielāgo (skatīt 2. tabulu un 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pediatriskajiem pacientiem, kuri ārstēti ar ivakaftoru un ivakaftoru saturošiem režīmiem, ir ziņots par iegūta lēcu apduļķojuma/kataraktas gadījumiem, kas neietekmēja redzi. Lai gan dažos gadījumos konstatēti citi riska faktori (piemēram, kortikosteroīdu lietošana un starojuma ietekme), nevar izslēgt iespējamu risku, kas attiecināms uz ārstēšanu ar ivakaftoru. Pediatriskajiem pacientiem, kurus sāk ārstēt ar ivakaftoru monoterapijā vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, ieteicams veikt oftalmoloģiskos izmeklējumus gan sākuma posmā, gan apsekošanas posmā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Laktozes saturs

Kalydeco satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ivakaftors ir CYP3A4 un CYP3A5 substrāts. Tas ir vājš CYP3A un P-gp inhibitors un potenciāls CYP2C9 inhibitors. Pētījumi *in vitro* liecina, ka ivakaftors nav P-gp substrāts.

Zāles, kas ietekmē ivakaftora farmakokinētiku

CYP3A induktori

Ivakaftora vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu, spēcīgu CYP3A induktoru, samazināja ivakaftora iedarbību (AUC) par 89 %, bet hidroksimetilivakaftora (M1) iedarbību samazināja mazākā mērā nekā ivakaftora iedarbību. Vienlaicīgi lietot ivakaftoru (monoterapijā vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru) un spēcīgus CYP3A induktorus, piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, fenitoīnu un asinszāli (*Hypericum perforatum*), nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana nav ieteicama, ja ivakaftoru (monoterapijā vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru) lieto kopā ar vidēji spēcīgiem vai vājiem CYP3A induktoriem.

CYP3A inhibitori

Ivakaftors ir jutīgs CYP3A substrāts. Ketokonazola, spēcīga CYP3A inhibitora, vienlaicīga lietošana ivakaftora iedarbību (mērīta kā laukums zem līknes [*area under the curve* – AUC]) pastiprināja 8,5 reizes, bet M1 iedarbību pastiprināja mazākā mērā nekā ivakaftora iedarbību. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus, piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, telitromicīnu un klaritromicīnu, ivakaftora devu (monoterapijā vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru) ieteicams samazināt (skatīt 2. tabulu un 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Flukonazola, vidēji spēcīga CYP3A inhibitora, vienlaicīga lietošana ivakaftora iedarbību pastiprināja 3 kārtīgi, bet M1 iedarbību pastiprināja mazākā mērā nekā ivakaftora iedarbību. Pacientiem vienlaicīgi lietojot vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, piemēram, flukonazolu, eritromicīnu un verapamilu, ivakaftora devu (monoterapijā vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru) ieteicams samazināt (skatīt 2. tabulu un 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ivakaftora lietošana kopā ar greipfrūtu sulu, kas satur vienu vai vairākas sastāvdaļas, kuras mēreni nomāc CYP3A, var pastiprināt ivakaftora iedarbību. Ārstēšanas ar ivakaftoru (monoterapijā vai kombinācijā ar tezakafтору/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakafтору/eleksakafтору) laikā jāizvairās no pārtikas produktiem vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ivakaftora potenciāls mijiedarboties ar transportieriem

Pētījumi *in vitro* liecina, ka ivakaftors nav OATP1B1 vai OATP1B3 substrāts. Ivakaftors un tā metabolīti ir BCRP substrāti *in vitro*. Augstās iekšējās caurlaidības dēļ un nelielās iespējamības dēļ izdalīties nešķeltiem nav paredzams, ka BCRP inhibitoru vienlaicīga lietošana mainīs ivakaftora un M1-IVA iedarbību, tāpat nav sagaidāms, ka iespējamās izmaiņas M6-IVA iedarbībā būs klīniski nozīmīgas.

Ciprofloksacīns

Ciprofloksacīna vienlaicīga lietošana ar ivakaftoru neietekmēja ivakaftora iedarbību. Devas pielāgošana nav nepieciešama, ja ivakaftoru (monoterapijā vai kombinācijā ar tezakafтору/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakafтору/eleksakafтору) lieto vienlaicīgi ar ciprofloksacīnu.

Zāles, ko ietekmē ivakaftors

Ivakaftora lietošana var pastiprināt zāļu, kas ir jutīgi CYP2C9 un/vai P-gp, un/vai CYP3A substrāti, sistēmisko iedarbību, papildzinot un pastiprinot to terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.

CYP2C9 substrāti

Ivakaftors var inhibēt CYP2C9. Tāpēc, vienlaicīgi lietojot varfarīnu un ivakaftoru (monoterapijā vai kombinācijā ar tezakafтору/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakafтору/eleksakafтору), ieteicams kontrolēt starptautisko normalizēto koeficientu (*international normalised ratio*, INR). Citas zāles, kuru iedarbība var pastiprināties, ir, piemēram, glimepirīds un glipizīds; šīs zāles jālieto piesardzīgi.

Digoksīns un citi P-gp substrāti

Digoksīna, jutīga P-gp substrāta, vienlaicīga lietošana digoksīna iedarbību pastiprināja 1,3 reizes, kas ir saistīts ar vāju ivakaftora izraisītu P-gp nomākumu. Ivakaftora (monoterapijā vai kombinācijā ar tezakafтору/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakafтору/eleksakafтору) lietošana var pastiprināt zāļu, kas ir jutīgi P-gp substrāti, sistēmisko iedarbību, papildzinot un pastiprinot to terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Kalydeco lietojot vienlaicīgi ar digoksīnu vai citiem P-gp substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, ciklosporīnu, everolīmu, sirolīmu vai takrolīmu, ieteicama piesardzība un attiecīga novērošana.

CYP3A substrāti

Midazolāma, jutīga CYP3A substrāta, vienlaicīga (iekšķīga) lietošana midazolāma iedarbību pastiprināja 1,5 reizes, kas ir saistīts ar vāju ivakaftora izraisītu CYP3A nomākumu. CYP3A substrātu, piemēram, midazolāma, alprazolāma, diazepāma vai triazolāma, deva nav jāpielāgo, ja šos substrātus lieto vienlaicīgi ar ivakaftoru (monoterapijā vai kombinācijā ar tezakafтору/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakafтору/eleksakafтору).

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Ir pētīta ivakaftora (monoterapijā vai kombinācijā ar tezakafтору/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakafтору/eleksakafтору) lietošana kopā ar iekšķīgi lietojamiem estrogēna/progesterona kontracepcijas līdzekļiem; būtisku ietekmi uz to iedarbību nekonstatēja. Tāpēc iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par ivakaftora lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi, saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no ivakaftora lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ivakaftors un/vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētikas dati dzīvniekiem liecina par ivakaftora izdalīšanos žurku mātišu pienā. Tādējādi nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar ivakaftoru jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par ivakaftora ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Ivakaftors ietekmēja fertilitāti žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ivakaftors maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc ivakaftora lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu), tāpēc pacientiem, kam rodas reibonis, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav mazinājušies.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri saņēma ivakaftoru, ir galvassāpes (23,9 %), orofaringeālas sāpes (22,0 %), augšējo elpceļu infekcija (22,0 %), aizlikts deguns (20,2 %), sāpes vēderā (15,6 %), nazofaringīts (14,7 %), caureja (12,8 %), reibonis (9,2 %), izsitumi (12,8 %) un baktērijas krēpu uzsējumā (12,8 %). Transamināžu līmeņa paaugstināšanos novēroja 12,8 % ar ivakaftoru ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,5 % placebo saņēmušo pacientu.

Pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija aizlikts deguns (26,5 %), augšējo elpceļu infekcija (23,5 %), transamināžu līmeņa paaugstināšanās (14,7 %), izsitumi (11,8 %) un baktērijas krēpu uzsējumā (11,8 %).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības pacientiem ivakaftora grupā bija sāpes vēderā un transamināžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas pēc ivakaftora lietošanas monoterapijā novērotas klīniskajos pētījumos (ar placebo kontrolētos un nekontrolētos pētījumos), kur ivakaftora iedarbība ilga no 16 nedēļām līdz 144 nedēļām. Papildu nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot ivakaftoru kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru un/vai kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, arī norādītas 4. tabulā. Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums definēts šādi:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija	ļoti bieži
	Nazofaringīts	ļoti bieži
	Gripa [†]	bieži
	Rinīts	bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija [†]	bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	ļoti bieži
	Reibonis	ļoti bieži
Ausu un labirinta bojājumi	Sāpes ausī	bieži
	Nepatīkama sajūta ausī	bieži
	Troksnis ausī	bieži
	Bungādiņas hiperēmija	bieži
	Vestibulāri traucējumi	bieži
	Aizlikta auss	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes	ļoti bieži
	Aizlikts deguns	ļoti bieži
	Patoloģiska elpošana [†]	bieži
	Rinoreja [†]	bieži
	Aizlikti sinusi	bieži
	Faringeāla eritēma	bieži
	Sēkšana [†]	retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā	ļoti bieži
	Caureja	ļoti bieži
	Sāpes vēdera augšdaļā [†]	bieži
	Vēdera uzpūšanās [†]	bieži
	Slikta dūša [*]	bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	ļoti bieži
	Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās [†]	bieži
	Aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās [†]	bieži
	Aknu bojājumi [^]	nav zināmi
	Kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās [^]	nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	ļoti bieži
	Akne [†]	bieži
	Nieze [†]	bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Veidojumi krūšu dziedzeros	bieži
	Krūšu dziedzeru iekaisums	retāk
	Ginekomastija	retāk
	Krūšu galu izmaiņas	retāk
	Sāpes krūšu galos	retāk

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Izmeklējumi	Baktērijas krēpu uzsējumā	ļoti bieži
	Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs [†]	bieži
	Asinsspiediena paaugstināšanās [†]	retāk

* Nevēlamā blakusparādība un biežums ziņots klīniskajos pētījumos ar ivakaftoru kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru.

[†] Nevēlamā blakusparādība un biežums ziņots klīniskajos pētījumos ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru.

[^] Aknu bojājumi (AlAT, AsAT un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās), par kuriem ziņots pēcreģistrācijas periodā, lietojot ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru. Tie ietvēra arī aknu mazspēju, kas noveda pie transplantācijas pacientam ar jau esošu cirozi un portālo hipertensiju. Biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās

48 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā 1. un 2. pētījumā par ivakaftora lietošanu monoterapijā 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 vai > 3 × ULN sastopamība bija attiecīgi 3,7 %, 3,7 % un 8,3 % ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem un 1,0 %, 1,9 % un 8,7 % placebo saņēmušajiem pacientiem. Divi pacienti – viens placebo grupā un viens ivakaftora grupā – pastāvīgi pārtrauca terapiju paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ, abiem tas bija > 8 × ULN. Nevienam ar ivakaftoru ārstētam pacientam transamināzes līmenis nepaaugstinājās > 3 × ULN saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu > 1,5 × ULN. Ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem paaugstinātais transamināžu līmenis (līdz 5 × ULN) izzuda, nepārtraucot terapiju. Lielākajai daļai pacientu ar paaugstinātu transamināžu līmeni > 5 × ULN ivakaftora lietošana tika pārtraukta. Visos gadījumos, kad paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ ivakaftora lietošana tika pārtraukta un pēc tam atsākta, to varēja atsākt sekmīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos (līdz 24 nedēļām) par tezakaftoru/ivakaftoru maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 vai > 3 × ULN sastopamība bija 0,2 %, 1,0 % un 3,4 % ar tezakaftoru/ivakaftoru ārstētajiem pacientiem un 0,4 %, 1,0 % un 3,4 % ar placebo ārstētajiem pacientiem. Viens pacients (0,2 %) aktīvo zāļu grupā un 2 pacienti (0,4 %) placebo grupā pastāvīgi pārtrauca ārstēšanos paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ. Nevienam ar tezakaftoru/ivakaftoru ārstētajam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās > 3 × ULN saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu > 2 × ULN.

24 nedēļas ilgajā ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā par ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru šie rādītāji bija 1,5 %, 2,5 % un 7,9 % ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētajiem pacientiem un 1,0 %, 1,5 % un 5,5 % placebo saņēmušajiem pacientiem. Nevēlamo blakusparādību – transamināžu līmeņa paaugstināšanās – sastopamība bija 10,9% ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētajiem pacientiem un 4,0% placebo saņēmušajiem pacientiem. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par ārstēšanas pārtraukšanas gadījumiem paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izsitumu notikumi

Izsitumu notikumi, kas parasti bija viegli vai vidēji smagi, novēroti, lietojot ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, un tie biežāk novēroti ārstētajām sievietēm (16,3 %) un pacientiem, kuri lietoja hormonālos kontracepcijas līdzekļus (20,5 %). Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās

Ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētajiem pacientiem novērotā kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās parasti bija pārejoša un bez simptomiem, un tās dēļ ārstēšanās nebija jāpārtrauc.

Asinsspiediena paaugstināšanās

Vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanos salīdzinājumā ar sākumstāvokli par attiecīgi 3,5 mmHg un 1,9 mmHg novēroja ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētajiem pacientiem.

Pediātriskā populācija

Dati par ivakaftora lietošanas monoterapijā drošumu tika izvērtēti 6 pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem, 11 pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem, 19 pacientiem vecumā no 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem, 34 pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem, 61 pacientam vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem un 94 pacientiem vecumā no 12 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem.

Ivakaftora (monoterapijā vai kombinētā režīmā) drošuma profils pediātriskajiem pacientiem lielākoties ir līdzīgs, tas ir līdzīgs arī pieaugušo pacientu drošuma profilam.

Transamināžu līmeņa (ALAT vai AsAT) paaugstināšanās sastopamības biežums, ko novēroja 2., 5. un 6. pētījumā (pacienti vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem), 7. pētījumā (pacienti vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem) un 8. pētījumā (pacienti vecumā no 6 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem), raksturots 5. tabulā. Ar placebo kontrolētajos pētījumos transamināžu līmeņa paaugstināšanās sastopamības biežums ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem (15,0 %) un placebo saņēmušajiem pacientiem (14,6 %) bija līdzīgs. Pediātriskajiem pacientiem maksimālais LFT paaugstinājums parasti bija lielāks nekā vecākiem pacientiem. Visās pacientu grupās maksimālais LFT paaugstinājums pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas atgriezās sākumstāvokļa līmenī, un gandrīz visos gadījumos, kad devu lietošana tika pārtraukta paaugstinātā transamināžu līmeņa dēļ un pēc tam atsākta, ivakaftora lietošanu varēja sekmīgi atsākt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tika novēroti gadījumi, kas liecināja par blakusparādības atjaunošanos, atsākot zāļu lietošanu. 7. pētījumā ivakaftora lietošanu pastāvīgi pārtrauca viens pacients. 8. pētījumā nevienam pacientam nepaaugstinājās kopējā bilirubīna līmenis vai nepārtrauca ārstēšanu ar ivakaftoru paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ nevienā no vecuma kohortām (informāciju par paaugstināta transamināžu līmeņa kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā).

5. tabula. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās ar ivakaftoru monoterapijā ārstētiem pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz < 12 gadiem

	n	% pacientu > 3 × ULN	% pacientu > 5 × ULN	% pacientu > 8 × ULN
No 6 līdz < 12 gadiem	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
No 2 līdz < 6 gadiem	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
No 12 līdz < 24 mēnešiem	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
No 6 līdz < 12 mēnešiem	11	9,1 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
No 4 līdz < 6 mēnešiem	6	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0,0 % (0)

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakttinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifisks antidots pret ivakaftora pārdozēšanu nav pieejams. Pārdozēšanas ārstēšanā ietilpst vispārēji balstterapijas pasākumi, tostarp pacienta organisma stāvokļa galveno rādītāju kontrole, aknu funkciju testi un klīniskā stāvokļa novērošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi līdzekļi elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai, ATĶ kods: R07AX02

Darbības mehānisms

Ivakaftors ir CFTR proteīna pastiprinātājs, t. i., *in vitro* ivakaftors palielina CFTR kanāla vārtus, tādējādi uzlabojot hlorīda transportu norādītajās vārtu mutācijās (kā norādīts 4.1. apakšpunktā) ar samazinātu atvērta kanāla varbūtību salīdzinājumā ar normālu CFTR. Ivakaftors pastiprina arī R117H–CFTR atvērta kanāla varbūtību, kuram ir gan niecīga atvērta kanāla varbūtība (vārti), gan samazināta kanāla pašreizējā amplitūda (vadītspēja). *G970R* mutācija izraisa splaisinga defektu, rezultātā šūnu virsmā ir maz vai nav nemaz CFTR proteīna; tas var izskaidrot rezultātus, kādi pacientiem ar šo mutāciju novēroti 5. pētījumā (skatīt datus apakšpunkta sadaļās „Farmakodinamiskā iedarbība” un „Klīniskā efektivitāte un drošums”).

Reakcija uz zālēm *in vitro*, ko, izmantojot grauzēju šūnu membrānu fragmentus no šūnām, kas sintezē mutantas CFTR formas, novēroja lokālas viena kanāla potenciāla noteikšanas eksperimentos, ne vienmēr atbilst farmakodinamiskajai reakcijai *in vivo* (par ko liecina, piem., hlorīda līmenis sviedros) vai klīniskajam ieguvumam. Precīzs mehānisms, kā ivakaftors pastiprina normālu un dažu CFTR mutantu formu vārtu darbību, šajā sistēmā nav pilnībā noskaidrots.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ivakaftors monoterapijā

1. un 2. pētījumā pacientiem ar *G551D* mutāciju vienā *CFTR* gēna alēlē ivakaftora iedarbībā ātri (15 dienās), būtiski (hlorīda līmeņa sviedros vidējā izmaiņa no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai bija attiecīgi -48 mmol/l [95 % TI -51, -45] un -54 mmol/l [95 % TI -62, -47]) un ilgstoši (visas 48 nedēļas) samazinājās hlorīda koncentrācija sviedros.

5. pētījuma 1. daļā pacientiem ar *CFTR* gēna vārtu ne-*G551D* mutāciju 8 nedēļas ilga ārstēšana ar ivakaftoru ātri (15 dienās) un būtiski izmainīja hlorīda vidējo līmeni sviedros par -49 mmol/l (95 % TI -57, -41) no pētījuma sākuma. Tomēr pacientiem ar *G970R–CFTR* mutāciju hlorīda līmeņa sviedros vidējā (SN) absolūtā izmaiņa 8. nedēļā bija -6,25 (6,55) mmol/l. 1. daļā novērotajiem līdzīgus rezultātus novēroja arī pētījuma 2. daļā. 4. nedēļas apsekošanas vizītē (4 nedēļas pēc ivakaftora lietošanas beigām) hlorīda līmeņa sviedros vidējai vērtībai katrā grupā bija tieksme tuvuoties līmenim pirms ārstēšanas.

6. pētījumā 6 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar CF, kuriem ir *R117H* mutācija *CFTR* gēnā, ārstēšanas atšķirība hlorīda līmeņa sviedros vidējā izmaiņā no pētījuma sākuma terapijas 24 nedēļās bija -24 mmol/l (95 % TI -28, -20). Apakšgrupu analizēs pēc vecuma grupas ārstēšanas atšķirība bija -21,87 mmol/l (95 % TI: -26,46, -17,28) 18 gadus veciem vai vecākiem pacientiem un -27,63 mmol/l (95 % TI: -37,16, -18,10) 6–11 gadus veciem pacientiem. Šajā pētījumā iesaistīja divus 12–17 gadus vecus pacientus.

Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru

Pacientiem ar homozigotu *F508del* mutāciju ārstēšanas atšķirība starp ivakaftoru kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru un placebo vidējā absolūtajā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -10,1 mmol/l (95 % TI: -11,4, -8,8).

Pacientiem ar heterozigotu *F508del* mutāciju un otru mutāciju, kas saistīta ar atlikušā *CFTR* darbību, ārstēšanas atšķirība starp tezakaftoru/ivakaftoru un placebo vidējā absolūtajā izmaiņā hlorīda līmenī

sviedros no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai bija -9,5 mmol/l (95 % TI: -11,7, -7,3), bet starp ivakaftoru un placebo tā bija -4,5 mmol/l (95 % TI: -6,7, -2,3).

Pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem ar homozigotu vai heterozigotu *F508del* mutāciju un otru mutāciju, kas saistīta ar atlikušā *CFTR* darbību, tezakaftora/ivakaftora grupas ietvaros vidējā absolūtā izmaiņa hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai bija -12,3 mmol/l (95 % TI: -15,3, -9,3).

Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru

Pacientiem ar *F508del* mutāciju vienā alēlē un mutāciju otrajā alēlē, kas ļauj paredzēt *CFTR* proteīna neražošanu vai to, ka *CFTR* proteīns netransportēs hlorīdu un nereaģēs uz ivakaftoru un tezakaftoru/ivakaftoru (mutācija ar minimālu funkciju) *in vitro*, ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ar placebo, vidējā absolūtajā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -41,8 mmol/l (95 % TI: -44,4, -39,3).

Pacientiem ar homozigotu *F508del* mutāciju ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ar tezakaftoru/ivakaftoru, vidējā absolūtajā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 4. nedēļai bija -45,1 mmol/l (95 % TI: -50,1, -40,1).

Pacientiem ar heterozigotu *F508del* mutāciju un mutāciju otrajā alēlē ar vārtu defektu vai atlikušā *CFTR* darbību ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ar kontroles grupu (ivakaftora monoterapijas grupu plus tezakaftora/ivakaftora grupu), vidējā absolūtajā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai bija -23,1 mmol/l (95 % TI: -26,1, -20,1).

Pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem ar homozigotu *F508del* mutāciju vai heterozigotu *F508del* mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju, vidējā absolūtā izmaiņa hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa (n=62) līdz 24. nedēļai (n=60) bija -60,9 mmol/l (95 % TI: -63,7, -58,2)*. Vidējā absolūtā izmaiņa hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 12. nedēļai (n=59) bija 58,6 mmol/l (95% TI: -61,1; -56,1).

* Ne par visiem analīzēs iekļautajiem dalībniekiem bija pieejami dati par visiem novērošanas apmeklējumiem, īpaši pēc 16. nedēļas. Iespēju vākt datus 24. nedēļā apgrūtināja COVID-19 pandēmija. Pandēmija mazāk ietekmēja 12. nedēļas datus.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ivakaftors monoterapijā

1. un 2. pētījums: pētījumi pacientiem ar CF ar G551D vārtu mutācijām

Ivakaftora efektivitāte tika vērtēta divos 3. fāzes nejaušinātos, dubultaklos, ar placebo kontrolētos, daudzcentru pētījumos, kuros piedalījās klīniski stabili pacienti ar CF, kam *CFTR* gēna *G551D* mutācija bija vismaz vienā alēlē un FEV₁ bija ≥ 40 % no paredzētā.

Abos pētījumos pacienti tika nejaušināti attiecībā 1:1, lai 48 nedēļas papildus parakstītajai CF terapijai (piemēram, tobramicīnam, alfa dornāzei) ik pēc 12 stundām saņemtu 150 mg ivakaftora vai placebo kopā ar taukus saturošu uzturu. Ieelpojama hipertonska nātrija hlorīda šķīduma lietošana nebija atļauta.

1. pētījumā tika novērtēts 161 pacients no 12 gadu vecuma: 122 (75,8 %) pacientiem bija *F508del* mutācija otrajā alēlē. Pētījuma sākumā pacienti placebo grupā noteiktas zāles lietoja biežāk nekā ivakaftora grupā. Šīs zāles bija alfa dornāze (73,1 %, salīdzinot ar 65,1 %), salbutamols (53,8 %, salīdzinot ar 42,2 %), tobramicīns (44,9 %, salīdzinot ar 33,7 %) un salmeterols/flutikazons (41,0 %, salīdzinot ar 27,7 %). Pētījuma sākumā vidējais paredzētais FEV₁ bija 63,6 % (diapazons: no 31,6 % līdz 98,2 %), vidējais vecums bija 26 gadi (diapazons: 12–53 gadi).

2. pētījumā tika novērtēti 52 pacienti, kuri skrīninga laikā bija 6–11 gadus veci; vidējā (SN) ķermeņa masa bija 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8 %) pacientiem bija *F508del* mutācija otrajā alēlē. Pētījuma sākumā vidējais paredzētais FEV₁ bija 84,2 % (diapazons: no 44,0 % līdz 133,8 %), vidējais vecums bija 9 gadi (diapazons: 6–12 gadi); 8 (30,8 %) pacientiem placebo grupā un 4 (15,4 %) pacientiem ivakaftora grupā FEV₁ bija mazāks par 70 % no sākumā paredzētā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abos pētījumos bija vidējā absolūtā izmaiņa attiecībā pret sākumdatiem procentos no paredzētā FEV₁ visas 24 ārstēšanas nedēļas.

Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā absolūtā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV₁ attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai bija 10,6 procentpunkti (8,6; 12,6) 1. pētījumā un 12,5 procentpunkti (6,6; 18,3) 2. pētījumā. Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā relatīvā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV₁ attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai bija 17,1 % (13,9; 20,2) 1. pētījumā un 15,8 % (8,4; 23,2) 2. pētījumā. Vidējā FEV₁ (l) izmaiņa no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai bija 0,37 l ivakaftora grupā un 0,01 l placebo grupā 1. pētījumā un 0,30 l ivakaftora grupā un 0,07 l placebo grupā 2. pētījumā. Abos pētījumos FEV₁ uzlabojumi sākās ātri (15. dienā) un ilga 48 nedēļas.

Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā absolūtā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV₁ attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai 12–17 gadus veciem pacientiem 1. pētījumā bija 11,9 procentpunkti (5,9; 17,9). Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā absolūtā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV₁ attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai pacientiem ar paredzēto sākuma FEV₁, kas bija lielāks par 90 %, 2. pētījumā bija 6,9 procentpunkti (-3,8; 17,6).

Klīniski nozīmīgo sekundāro mērķa kritēriju rezultāti ir redzami 6. tabulā.

6. tabula. Ivakaftora ietekme uz citiem efektivitātes mērķa kritērijiem 1. un 2. pētījumā

Mērķa kritērijs	1. pētījums		2. pētījums	
	Ārstēšanas atšķirība ^a (95 % TI)	P vērtība	Ārstēšanas atšķirība ^a (95 % TI)	P vērtība
CFQ-R^b elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita (punktos) vidējā absolūtā izmaiņa salīdzinājumā ar pētījuma sākumu^c				
Līdz 24. nedēļai	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Līdz 48. nedēļai	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Relatīvs plaušu slimību saasināšanās risks				
Līdz 24. nedēļai	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Līdz 48. nedēļai	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Ķermeņa masas vidējā absolūtā izmaiņa salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (kg)				
24. nedēļā	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
48. nedēļā	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
ĶMI vidējā absolūtā izmaiņa salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (kg/m²)				
24. nedēļā	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
48. nedēļā	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003

Mērķa kritērijs	1. pētījums		2. pētījums	
	Ārstēšanas atšķirība ^a (95 % TI)	P vērtība	Ārstēšanas atšķirība ^a (95 % TI)	P vērtība
Standartizēto vērtību vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu				
Ķermeņa masas standartizētā vērtība pēc vecuma normām 48. nedēļā ^c	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
ĶMI standartizētā vērtība pēc vecuma normām 48. nedēļā ^c	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

TI: ticamības intervāls; NA: nav analizēts retās blakusparādību sastopamības dēļ.

^a Ārstēšanas atšķirība = ivakaftora ietekme – placebo ietekme.

^b CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa ir slimībai specifisks, ar veselību saistīts dzīves kvalitātes vērtējums CF gadījumā.

^c 1. pētījuma dati tika apkopoti no pieaugušo/pusaudžu CFQ-R un 12–13 gadus vecu bērnu CFQ-R; 2. pētījuma dati tika iegūti no 6–11 gadus vecu bērnu CFQ-R.

^d Laika līdz pirmajam plaušu stāvokļa pasliktinājumam riska īpatsvars.

^e Individuāli vecumā līdz 20 gadiem (CDC augšanas tabulas).

5. pētījums: pētījums CF pacientiem ar vārtu ne-G551D mutācijām

5. pētījums bija 3. fāzes divdaļīgs nejaušināts, dubultakls, ar placebo kontrolēts krustenisks pētījums (1. daļa), kam sekoja 16 nedēļu ilgs atklāts pagarinājuma periods (2. daļa), lai novērtētu ivakaftora efektivitāti un drošumu CF pacientiem vecumā no 6 gadiem ar *G970R* vai vārtu ne-*G551D* mutāciju *CFTR* gēnā (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* vai *G1349D*).

1. daļā pacienti attiecībā 1:1 tika nejaušināti sadalīti, lai papildus jau parakstītajiem CF ārstēšanas veidiem 8 nedēļu reizi 12 stundās kopā ar taukus saturošu ēdienu lietotu vai nu 150 mg ivakaftora, vai placebo, bet pēc 4–8 nedēļu ilga izvadīšanas perioda viens terapijas veids tika mainīts uz otru arī 8 nedēļu ilgu. Hipertoniska sāls šķīduma inhalācijas nebija atļautas. 2. daļā visi pacienti vēl 16 nedēļu saņēma ivakaftoru, kā norādīts informācijā par 1. daļu. Nepārtrauktas ivakaftora terapijas ilgums bija 24 nedēļas pacientiem, kuri 1. daļā tika nejaušināti iedalīti placebo/ivakaftora terapijas grupā, un 16 nedēļas pacientiem, kuri 1. daļā tika nejaušināti iedalīti ivakaftora/placebo terapijas grupā.

Tika iesaistīti trīsdesmit deviņi pacienti (vidējais vecums 23 gadi) ar sākuma FEV₁ ≥ 40 % no paredzētā (vidējais FEV₁ 78 % no paredzētā [diapazons: no 43 % līdz 119 %]). Sešdesmit diviem procentiem (24/39) no viņiem otrajā alēlē bija *F508del-CFTR* mutācija. 2. daļā iesaistījās pavisam 36 pacienti (18 katrā ārstēšanas grupā).

5. pētījuma 1. daļā vidējais pētījuma sākumā paredzētais FEV₁ procentos ar placebo ārstētajiem pacientiem bija 79,3 %, bet ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem šis rādītājs bija 76,4 %. Vidējais vispārējais rezultāts pēc pētījuma sākuma bija attiecīgi 76,0 % un 83,7 %. Paredzētā FEV₁ vidējā absolūtā izmaiņa procentos no pētījuma sākuma līdz 8. nedēļai (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) bija 7,5 % ivakaftora lietošanas periodā un -3,2 % placebo lietošanas periodā. Novērotā ārstēšanas atšķirība (95 % TI) starp ivakaftoru un placebo bija 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Ivakaftora iedarbība uz 5. pētījuma pacientiem kopumā (arī tādiem sekundāriem mērķa kritērijiem kā ĶMI absolūtā izmaiņa terapijas 8. nedēļā un CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita absolūtā izmaiņa līdz 8. nedēļai) un pacientiem ar konkrētu mutāciju (hlorīda līmeņa sviedros un paredzētā FEV₁ absolūtā izmaiņa procentos 8. nedēļā) ir norādīta 7. tabulā. Ņemot vērā klīnisko (paredzētais FEV₁ procentos) un farmakodinamisko (hlorīda līmenis sviedros) reakciju uz ivakaftoru, zāļu efektivitāti pacientiem ar *G970R* mutāciju nebija iespējams noteikt.

7. tabula. Ivakaftora iedarbība uz efektivitātes rādītājiem pacientiem kopumā un pacientiem ar specifiskām CFTR mutācijām

Paredzētā FEV₁ absolūtā izmaiņa procentos	ĶMI (kg/m²)	CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits
līdz 8. nedēļai	8. nedēļā	līdz 8. nedēļai
Visi pacienti (N = 39) Tabulā norādīta ar ivakaftoru ārstēto pacientu vidējā (95 % TI) izmaiņa pret pētījuma sākumdatiem, salīdzinot ar placebo saņēmējiem:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
Pacienti iedalīti pēc mutāciju veida (n) Tabulā norādīta ar ivakaftoru ārstēto pacientu vidējā (minimālā, maksimālā) izmaiņa 8. nedēļā* pret pētījuma sākumdatiem:		
Mutācijas (n)	Hlorīda līmeņa sviedros absolūtā izmaiņa (mmol/l)	Paredzētā FEV₁ absolūtā izmaiņa procentos (procentpunkti)
	8. nedēļā	8. nedēļā
<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)

* Individuālo mutāciju nelielā skaita dēļ statistiskā pārbaude netika veikta.

† Viena pacienta ar *G551S* mutāciju rezultāti ar 8. nedēļā iegūtajiem datiem.

†† Analizējot hlorīda līmeņa sviedros absolūto izmaiņu, n = 3.

Izraisa splaisinga defektu, rezultātā šūnu virsmā ir maz vai nav nemaz CFTR proteīna.

5. pētījuma 2. daļā paredzētā FEV₁ vidējā (SN) absolūtā izmaiņa procentos pēc nepārtrauktas 16 nedēļu ilgas ivakaftora terapijas (1. daļā nejausināti ivakaftora/placebo terapijas grupā iedalīti pacienti) bija 10,4 % (13,2 %). Apsekošanas vizītē 4 nedēļas pēc ivakaftora lietošanas beigām paredzētā FEV₁ vidējā (SN) absolūtā izmaiņa procentos salīdzinājumā ar 16. nedēļu 2. daļā bija -5,9 % (9,4 %). 1. daļā nejausināti placebo/ivakaftora terapijas grupā iedalītajiem pacientiem pēc ārstēšanās ar ivakaftoru 16 papildu nedēļām paredzētā FEV₁ vidējā (SN) izmaiņa procentos bija vēl 3,3 % (9,3 %). Apsekošanas vizītē 4 nedēļas pēc ivakaftora lietošanas beigām paredzētā FEV₁ vidējā (SN) absolūtā izmaiņa procentos salīdzinājumā ar 16. nedēļu 2. daļā bija -7,4 % (5,5 %).

3. pētījums: pētījums CF pacientiem ar F508del mutāciju CFTR gēnā

3. pētījums (A daļa) bija 16 nedēļu ilgs, attiecībā 4:1 nejausināts, dubultakls, ar placebo kontrolēts, paralēlu grupu 2. fāzes pētījums par ivakaftora (150 mg ik pēc 12 stundām) lietošanu 140 pacientiem ar CF vecumā no 12 gadiem, kuri bija homozigotiski *F508del* mutācijai *CFTR* gēnā un kam FEV₁ bija ≥ 40 % no paredzētā.

Vidējā absolūtā izmaiņa procentos no paredzētā FEV₁ (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai bija 1,5 procentpunkti ivakaftora grupā un -0,2 procentpunkti placebo grupā. Novērtētā ārstēšanas atšķirība ivakaftora grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija 1,7 procentpunkti (95 % TI -0,6, 4,1); šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga ($P = 0,15$).

4. pētījums: pētījuma atklātā pagarinājuma fāze

4. pētījumā pacienti, kuri 1. un 2. pētījumā pabeidza ārstēšanos ar placebo, pārgāja uz ivakaftora lietošanu, bet ivakaftoru saņēmušie pacienti turpināja to lietot vismaz 96 nedēļas, t. i., ārstēšanās ilgums ar ivakaftoru ilga vismaz 96 nedēļas pacientiem placebo/ivakaftora grupā un vismaz 144 nedēļas pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā.

Viens simts četrdesmit četri (144) pacienti no 1. pētījuma tālāk piedalījās 4. pētījumā: 67 pacienti placebo/ivakaftora grupā un 77 pacienti – ivakaftora/ivakaftora grupā. Četrdesmit astoņi (48) pacienti no 2. pētījuma tālāk piedalījās 4. pētījumā: 22 pacienti placebo/ivakaftora grupā un 26 pacienti – ivakaftora/ivakaftora grupā.

8. tabulā parādīti vidējo (SN) absolūto izmaiņu rezultāti procentos no paredzētā FEV₁ abās pacientu grupās. Pacienti placebo/ivakaftora grupā norādīts 4. pētījuma paredzētā FEV₁ sākumrādītājs procentos, bet pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā norādīta 1. un 2. pētījuma sākumrādītāja vērtība.

8. tabula. Ivakaftora iedarbība uz paredzēto FEV₁ procentos 4. pētījumā

Sākotnējais pētījums un terapijas grupa	Ivakaftora terapijas ilgums (nedēļās)	Absolūtās izmaiņas (salīdzinājumā ar sākumrādītāja vērtību) procentos no paredzētā FEV ₁ (procentpunkti)	
		N	Vidējā (SN)
1. pētījums			
Ivakaftors	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
2. pētījums			
Ivakaftors	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Terapija notika aklā, kontrolētā, 48 nedēļas garā 3. fāzes pētījumā.

[†] Izmaiņas no iepriekšējā pētījuma sākumdatiem pēc 48 terapijas nedēļām ar placebo.

Salīdzinot vidējās (SN) absolūtās izmaiņas procentos no paredzētā FEV₁ (4. pētījuma sākumdati), pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā (n = 72), kuri bija pārnākuši no 1. pētījuma, vidējās (SN) absolūtās izmaiņas procentos no paredzētā FEV₁ bija 0,0 % (9,05), bet pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā (n = 25), kuri bija pārnākuši no 2. pētījuma, šis rādītājs bija 0,6 % (9,1). Tas liecina, ka pacienti ivakaftora/ivakaftora grupā sākotnējā pētījuma (no 0. dienas līdz 48. nedēļai) 48. nedēļā novēroto paredzētā FEV₁ uzlabojumu procentos saglabāja līdz 144. nedēļai. 4. pētījumā (no 48. līdz 144. nedēļai) papildu uzlabojumi netika novēroti.

Pacienti placebo/ivakaftora grupā no 1. pētījuma ikgadējais plaušu slimību saasināšanās līmenis bija augstāks sākotnējā pētījumā, kad pacienti saņēma placebo (1,34 notikumi/gadā), nekā sekojošajā 4. pētījumā, kad pacienti sāka lietot ivakaftoru (0,48 notikumi/gadā no 1. dienas līdz 48. nedēļai un 0,67 notikumi/gadā no 48. līdz 96. nedēļai). Pacienti ivakaftora/ivakaftora grupā no 1. pētījuma ikgadējais plaušu slimību saasināšanās līmenis bija 0,57 notikumi/gadā no 1. dienas līdz 48. nedēļai, kad pacienti lietoja ivakaftoru. Kad viņi pārnāca uz 4. pētījumu, ikgadējais plaušu slimību saasināšanās līmenis bija 0,91 notikums/gadā no 1. dienas līdz 48. nedēļai un 0,77 notikumi/gadā no 48. līdz 96. nedēļai.

Pacienti, kuri pārnāca no 2. pētījuma, notikumu skaits kopumā nebija liels.

6. pētījums: pētījums CF pacientiem ar R117H mutāciju CFTR gēnā

6. pētījumā novērtēja 69 pacientus, kuri bija 6 gadus veci vai vecāki; 53 pacientiem (76,8 %) bija F508del mutācija otrajā alēlē. Apstiprinātais R117H poli-T variants 38 pacientiem bija 5T un 16 pacientiem 7T. Pētījuma sākumā vidējais paredzētais FEV₁ bija 73 % (diapazons: no 32,5 % līdz 105,5 %), bet vidējais vecums bija 31 gads (diapazons: no 6 gadiem līdz 68 gadiem). Vidējā absolūtā izmaiņa no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai paredzētā FEV₁ procentos (primārais efektivitātes mērķa

kritērijs) bija 2,57 procentpunkti ivakaftora grupā un 0,46 procentpunkti placebo grupā. Novērtētā ārstēšanas atšķirība ivakaftoram, salīdzinot ar placebo, bija 2,1 procentpunkts (95 % TI -1,1, 5,4).

Iepriekš plānota apakšgrupu analīze tika veikta 18 gadus veciem un vecākiem pacientiem (26 pacientiem placebo grupā un 24 pacientiem ivakaftora grupā). Pēc terapijas ar ivakaftoru vidējā absolūtā izmaiņa paredzētā FEV₁ procentos līdz 24. nedēļai bija 4,5 procentpunkti ivakaftora grupā, salīdzinot ar -0,46 procentpunktiem placebo grupā. Novērtētā ārstēšanas atšķirība ivakaftoram, salīdzinot ar placebo, bija 5,0 procentpunkti (95 % TI 1,1, 8,8).

Apakšgrupu analīzē pacientiem ar apstiprinātu *R117H-5T* ģenētisko variantu atšķirība vidējā absolūtajā izmaiņā no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai paredzētā FEV₁ procentos starp ivakaftora un placebo saņēmējiem bija 5,3 % (95 % TI 1,3, 9,3). Pacientiem ar apstiprinātu *R117H-7T* ģenētisko variantu ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo saņēmējiem bija 0,2 % (95 % TI -8,1, 8,5).

Attiecībā uz sekundārajiem efektivitātes mainīgajiem lielumiem ārstēšanas atšķirības nenovēroja ivakaftora grupā, salīdzinot ar placebo, absolūtajā izmaiņā no pētījuma sākuma \dot{V}_{MI} rādītājā 24. nedēļā vai laikā līdz pirmajam plaušu stāvokļa pasliktinājumam. Ārstēšanas atšķirības novēroja absolūtajā izmaiņā CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā līdz 24. nedēļai (ārstēšanas atšķirība ivakaftoram, salīdzinot ar placebo, bija 8,4 [95 % TI 2,2, 14,6] punkti) un vidējā izmaiņā no pētījuma sākuma hlorīda līmenī sviedros (skatīt apakšpunkta sadaļu „Farmakodinamiskā iedarbība”).

Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru

Ivakaftora lietošanas kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru efektivitāti un drošumu pacientiem ar CF, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki, novērtēja divos klīniskajos pētījumos: 24 nedēļas ilgā, nejaušinātā, dubultaklā, ar placebo kontrolētā pētījumā 504 pacientiem, kam bija heterozigota *F508del* mutācija, un nejaušinātā, dubultaklā, ar placebo kontrolētā un ar ivakaftoru kontrolētā, 2 periodu, 3 ārstēšanas veidu, 8 nedēļas ilgā krusteniskā pētījumā 244 pacientiem, kam bija heterozigota *F508del* mutācija un otra mutācija, kas saistīta ar atlikušā CFTR darbību. Ilgstoša kombinētā režīma drošumu un efektivitāti abām pacientu grupām novērtēja arī 96 nedēļas ilgā atklātā papildu (*rollover*) ilgstošā pētījuma pagarinājumā. Papildu datus skatīt tezakaftora/ivakaftora zāļu aprakstā.

Ivakaftora lietošanas kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru efektivitāti un drošumu pacientiem, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki, pierādīja trijos 3. fāzes nejaušinātos, dubultmaskētos ar placebo kontrolētos (pacienti bija ar heterozigotu *F508del* mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju otrajā alēlē, n = 403) un ar aktīvo vielu kontrolētos (pacienti bija ar homozigotu *F508del* mutāciju, n = 107, vai heterozigotu *F508del* mutāciju un vārtu vai atlikušā CFTR darbības mutāciju otrajā alēlē, n = 258) pētījumos, kas ilga attiecīgi 24, 4 un 8 nedēļas. Pacienti no visiem pētījumiem bija piemēroti dalībai atklātos, papildu, 96 nedēļas ilgus pētījumos. Papildu datus skatīt ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora zāļu aprakstā.

Pediātriskā populācija

Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru

Efektivitāti un drošumu pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem (vidējais vecums 8,6 gadi) novērtēja 8 nedēļas ilgā, dubultmaskētā 3. fāzes pētījumā 67 pacientiem, kurus nejaušināti attiecībā 4:1 iedalīja ivakaftora kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai maskētā grupā. Četrdesmit diviem pacientiem bija homozigota *F508del* mutācija (F/F), un 12 pacientiem bija heterozigota *F508del* mutācija un otra mutācija, kas saistīta ar atlikušā CFTR darbību (F/RF). Pacienti bija piemēroti dalībai atklātā, 96 nedēļas ilgā pagarinājuma pētījumā. Papildu datus skatīt tezakaftora/ivakaftora zāļu aprakstā.

Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru

Farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem (vidējais vecums sākumstāvoklī 9,3 gadi) ar homozigotu *F508del* mutāciju vai heterozigotu *F508del*

mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju novērtēja 24 nedēļas ilgā atklātā pētījumā, kurā piedalījās 66 pacienti. Papildu datus skatīt ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora zāļu aprakstā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Kalydeco vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar cistisko fibrozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ivakaftora farmakokinētika ir līdzīga veseliem brīvprātīgajiem pieaugušajiem un pacientiem ar CF.

Pēc vienreizējas 150 mg devas iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas veseliem brīvprātīgajiem AUC un C_{max} vidējais (\pm SN) bija attiecīgi 10 600 (5260) ng*h/ml un 768 (233) ng/ml. Pēc katras devas ik pēc 12 stundām ivakaftora līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta 3.–5. dienā, uzkrāšanās koeficients bija 2,2–2,9.

Uzsūkšanās

Pēc vairāku iekšķīgi lietotu ivakaftora devu lietošanas ivakaftora iedarbība pēc katras devas parasti palielinājās no 25 mg ik pēc 12 stundām līdz 450 mg ik pēc 12 stundām. Pēc lietošanas kopā ar taukus saturošu uzturu ivakaftora iedarbība palielinājās apmēram 2,5–4 reizes. Pēc lietošanas vienlaicīgi ar tezakaftoru un eleksakaftoru, AUC palielinājums bija līdzīgs (attiecīgi apmēram 3 reizes un 2,5–4 reizes). Tāpēc ivakaftors monoterapijā vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu. Mediānais t_{max} (diapazons) ir apmēram 4,0 (3,0; 6,0) stundas (ja lieto pēc ēšanas).

Ivakaftora granulām (2×75 mg paciņas) ir līdzīga biopieejamība kā 150 mg tabletei, ja veseli pieaugušie tās lieto ar taukus saturošu uzturu. Vismazāko kvadrātu vidējā ģeometriskā koeficients (90 % TI) granulām attiecībā pret tabletēm bija 0,951 (0,839, 1,08) $AUC_{0-\infty}$ un 0,918 (0,750, 1,12) C_{max} . Uztura ietekme uz ivakaftora uzsūkšanos abām zāļu formām, t. i., tabletēm un granulām, bija līdzīga.

Izkliede

Apmēram 99 % ivakaftora saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar alfa-1-skābes glikoproteīnu un ar albumīnu. Ivakaftors nesaistās ar cilvēka eritrocītiem. Pēc ivakaftora 150 mg iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas ik pēc 12 stundām 7 dienas veseliem brīvprātīgajiem vidējais (\pm SN) šķietamais izklijes tilpums bija 353 l (122).

Biotransformācija

Ivakaftors cilvēkiem plaši metabolizējas. *In vitro* un *in vivo* dati liecina, ka ivakaftoru metabolizē galvenokārt CYP3A. M1 un M6 ir divi galvenie ivakaftora metabolīti cilvēkiem. M1 ir apmēram viena sestā daļa no ivakaftora iedarbīguma, tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M6 ir mazāk nekā viena piecdesmitā daļā no ivakaftora iedarbīguma, tas netiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu.

CYP3A4*22 heterozigotā genotipa ietekme uz ivakaftora, tezakaftora un eleksakaftora iedarbību atbilst ietekmei, ko novēro, vienlaicīgi lietojot vāju CYP3A4 inhibitoru, un tā nav klīniski nozīmīga. Ivakaftora, tezakaftora vai eleksakaftora devas pielāgošana nav uzskatāma par nepieciešamu. CYP3A4*22 homozigotā genotipa pacientiem paredzamā iedarbība ir spēcīgāka. Taču dati par šādiem pacientiem nav pieejami.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem lielākā daļa ivakaftora (87,8 %) pēc metaboliskas konversijas tika izvadīts ar fēcēm. Galvenie metabolīti M1 un M6 bija apmēram 65 % no kopējās izvadītās devas: 22 % izvadīti kā M1 un 43 % – kā M6. Niecīga daļa ivakaftora tika izvadīta ar urīnu

nemainītā formā. Šķietamais eliminācijas beigu pusperiods bija apmēram 12 stundas pēc vienreizējas devas (lietojot pēc ēšanas). Šķietamais ivakaftora klīrenss (CL/F) veseliem cilvēkiem un pacientiem ar CF bija līdzīgs. Veseliem cilvēkiem vienreizējas 150 mg devas vidējais (\pm SN) CL/F bija 17,3 (8,4) l/st.

Linearitāte/nelinearitāte

Ivakaftora farmakokinētika attiecībā uz laiku vai devas diapazonu no 25 mg līdz 250 mg parasti ir lineāra.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienreizējas 150 mg ivakaftora devas pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 7–9), salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veseliem cilvēkiem, ivakaftora C_{max} bija līdzīga (vidēji [\pm SN] 735 [331] ng/ml), bet ivakaftora $AUC_{0-\infty}$ bija apmēram divreiz lielāks (vidēji [\pm SN] 16 800 [6140] ng*h/ml). Simulācijas, lai prognozētu ivakaftora līdzsvara koncentrācijas iedarbību, parādīja, ka, samazinot devu no 150 mg ik pēc 12 stundām līdz 150 mg reizi dienā, pieaugušajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem līdzsvara koncentrācija C_{min} būs atbilstoša pieaugušo bez aknu darbības traucējumiem, kuri lietoja 150 mg ik pēc 12 h, līdzsvara koncentrācijai C_{min} .

Pēc vairākām 10 dienas lietotām tezakaftora un ivakaftora vai ivakaftora, tezakaftora un eleksakaftora devām pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 7–9) ivakaftora AUC palielinājās par apmēram 50 %.

Smagu aknu darbības traucējumu (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 10–15) ietekme uz ivakaftora monoterapijā vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru farmakokinētiku nav pētīta. Iedarbības pastiprināšanās apmērs šiem pacientiem nav zināms, taču paredzams, ka tas būs lielāks nekā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novērotais.

Ieteikumus pareizai lietošanai un devas mainīšanai skatīt 3. tabulā 4.2. apakšpunktā.

Nieru darbības traucējumi

Ivakaftora monoterapijā vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Farmakokinētikas pētījumā cilvēkiem, lietojot ivakaftoru monoterapijā, novēroja minimālu ivakaftora un tā metabolītu elimināciju urīnā (tikai 6,6 % kopējās radioaktivitātes tika izvadīta ar urīnu). Niecīga daļa ivakaftora tika izvadīta ar urīnu nemainītā formā (mazāk nekā 0,01 % pēc vienreizējas iekšķīgas 500 mg devas).

Nav ieteikumu par devu pielāgošanu vieglu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā. Ieteicams ievērot piesardzību, ja ivakaftoru monoterapijā vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru lieto pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par vai vienāds ar 30 ml/min) vai ar terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Rase

Atbilstoši grupas FK analīzei rase klīniski nozīmīgi neietekmēja ivakaftora FK baltās rases (n = 379) un ne baltās rases (n = 29) pacientiem.

Dzimums

Ivakaftora monoterapijā vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru farmakokinētiskie rādītāji vīriešiem un sievietēm ir līdzīgi.

Gados vecāki cilvēki

Ivakaftora kā monoterapijas vai kombinācijas ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru klīniskajos pētījumos nepiedalījās pietiekams skaits pacientu, kuri bija 65 gadus veci vai vecāki, lai noteiktu, vai viņu farmakokinētiskie rādītāji ir līdzīgi jaunāku pieaugušo rādītājiem.

Ivakaftora kombinācijā ar tezakaftoru farmakokinētiskie rādītāji gados vecākiem pacientiem (65–72 gadi) ir salīdzināmi ar šiem rādītājiem jaunākiem pieaugušajiem.

Pediatriskā populācija

Ivakaftora paredzamā iedarbība atbilstoši 2. un 3. fāzes pētījumos novērotajai ivakaftora koncentrācijai, nosakot pēc populācijas farmakokinētikas rādītāju analīzes, pēc vecuma grupas apkopota 9. tabulā.

9. tabula. Ivakaftora vidējā (SN) iedarbība pēc vecuma grupas

Vecumgrupa	Deva	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
No 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem (no 5 kg līdz < 7 kg)*	25 mg ik pēc 12 h	336	5410
No 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem (no 7 kg līdz < 14 kg)	50 mg ik pēc 12 h	508 (252)	9140 (4200)
No 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem (no 7 kg līdz < 14 kg)	50 mg ik pēc 12 h	440 (212)	9050 (3050)
No 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem (no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)	75 mg ik pēc 12 h	451 (125)	9600 (1800)
2–5 gadus veci (< 14 kg)	50 mg ik pēc 12 h	577 (317)	10 500 (4260)
2–5 gadus veci (no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)	75 mg ik pēc 12 h	629 (296)	11 300 (3820)
6–11 gadus veci [†] (no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)	75 mg ik pēc 12 h	641 (329)	10 760 (4470)
6–11 gadus veci [†] (≥ 25 kg)	150 mg ik pēc 12 h	958 (546)	15 300 (7340)
12–17 gadus veci	150 mg ik pēc 12 h	564 (242)	9240 (3420)
Pieaugušie (≥ 18 gadus veci)	150 mg ik pēc 12 h	701 (317)	10 700 (4100)

* Vērtības no datiem par vienu pacientu; standarta novirze nav ziņota.

[†] Iedarbība 6–11 gadus veciem indivīdiem ir prognoze, kuras pamatā ir simulācijas no populācijas farmakokinētikas modeļa, izmantojot šai vecumgrupai iegūtos datus.

Ivakaftora iedarbība kombinācijā ar tezakaftoru un tezakaftoru/eleksakaftoru ir norādīta 10. tabulā.

10. tabula. Ivakaftora vidējā (SN) iedarbība, lietojot kombinācijā, pēc vecuma grupas

Vecuma grupa	Deva	Ivakaftora vidējā vērtība (SN) AUC _{0-12 h} , ss (ng*h/ml)
Bērni (no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem; < 30 kg) n = 71	tezakaftors 50 mg reizi dienā/ ivakaftors 75 mg reizi 12 h	7100 (1950)
Bērni (no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem; ≥ 30 kg)* n = 51	tezakaftors 100 mg reizi dienā/ ivakaftors 150 mg reizi 12 h	11 800 (3890)
Pusaudzū vecuma pacienti (no 12 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem) n = 97	tezakaftors 100 mg reizi dienā/ ivakaftors 150 mg reizi 12 h	11 400 (5500)
Pieauguši pacienti (18 gadus veci un vecāki) n = 389		11 400 (4140)
Bērni (no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem; < 30 kg) n = 36	100 mg eleksakaftora vienreiz dienā/50 mg tezakaftora vienreiz dienā/75 mg ivakaftora reizi 12 h	9780 (4500)
Bērni (no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem; ≥ 30 kg) n = 30	eleksakaftors 200 mg reizi dienā/ tezakaftors 100 mg reizi dienā/ ivakaftors 150 mg reizi 12 h	17500 (4970)
Pusaudzū vecuma pacienti (no 12 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem) n = 69		10 600 (3350)
Pieauguši pacienti (18 gadus veci un vecāki) n = 186		12 100 (4170)

* Iedarbība pacientiem ar ķermeņa masu diapazonā no ≥ 30 kg līdz < 40 kg ir paredzējumi, kas iegūti no populācijas FK modeļa.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Grūtniecība un fertilitāte

Ivakaftors tika saistīts ar nelielu sēklas pūslīšu svara samazināšanos, vispārējā fertilitātes indeksa un grūsnību skaita samazināšanos mātītēm, kas sapārotas ar ārstētiem tēviņiem, un ar *corpora lutea* (dzelteno ķermeņu) un implantācijas vietu skaita nozīmīgu samazināšanos, un pēc tam metiena vidējā lieluma un dzīvotspējīgu embriju vidējā skaita metienā samazināšanos ārstētām mātītēm. Attiecībā uz fertilitātes atradēm deva, kas neizraisa novērojamas blakusparādības, (*No-Observed-Adverse-Effect-Level* – NOAEL) rada iedarbības līmeni, kas apmēram 4 reizes pārsniedz ivakaftora un tā metabolītu sistēmisko iedarbību, lietojot kā ivakaftora monoterapiju, pieaugušiem cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose* – MRHD). Grūsnām žurkām un trušiem novēroja, ka ivakaftors šķērso placentu.

Perinatālā un postnatālā attīstība

Ivakaftors samazināja izdzīvošanas un laktācijas rādītājus un izraisīja mazuļu ķermeņa masas samazināšanos. Attiecībā uz pēcnācēju dzīvotspēju un augšanu NOAEL rada iedarbības līmeni, kas apmēram 3 reizes pārsniedz ivakaftora un tā metabolītu sistēmisko iedarbību, lietojot kā ivakaftora monoterapiju, pieaugušiem cilvēkiem, lietojot MRHD.

Juvenilo dzīvnieku pētījumi

Aplicinājumi par kataraktas veidošanos tika konstatēti juvenilām žurkām, kam no 7. līdz 35. dienai pēc piedzimšanas ivakaftoru ievadīja devā, kas 0,22 reizes pārsniedz MRHD atbilstoši sistēmiskai ivakaftora un tā metabolītu iedarbībai, ja tas lietots kā ivakaftora monoterapija. Šī atrade nav tikusi novērota nedz embrijiem, kas iegūti no žurku mātītēm, tām ievadot ivakaftoru grūsnības 7.–17. dienā, nedz žurkulēniem, kas līdz 20. dienai pēc piedzimšanas saņēma ivakaftoru, barojoties ar pienu, nedz 7 nedēļas vecām žurkām, nedz arī 3,5–5 mēnešus veciem suņiem, kam ievadīja ivakaftoru. Šo atražu iespējamā nozīmība cilvēkam nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Laktozes monohidrāts
Hipromelozes acetāta sukcināts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Nātrija laurilsulfāts (E487)
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (PEG 3350)
Talks
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)
Karnaubas vasks

Drukšanas tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols (E1520)
Amonjaka šķīdums, koncentrēts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Termiski veidots (polihlorotrifluoretilēna [PHTFE]/folijas) blisteris vai augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, ar hermētisku folijas starpliku un molekulāra sieta desikantu.

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes

Ir pieejami šādi iepakojuma lielumi:

- blistera plāksnīšu iepakojums ar 28 apvalkotajām tabletēm.

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes

Ir pieejami šādi iepakojuma lielumi:

- blistera plāksnīšu iepakojums ar 28 apvalkotajām tabletēm;
- blisteru iepakojums ar 56 apvalkotajām tabletēm;
- pudele ar 56 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 23. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 28. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 25 mg granulas paciņā
Kalydeco 50 mg granulas paciņā
Kalydeco 75 mg granulas paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Kalydeco 25 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 25 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra paciņa satur 36,6 mg laktozes monohidrāta.

Kalydeco 50 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 50 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra paciņa satur 73,2 mg laktozes monohidrāta.

Kalydeco 75 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 75 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra paciņa satur 109,8 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas paciņā

Baltas līdz pelēkbaltas granulas apmēram 2 mm diametrā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kalydeco granulas ir paredzētas vismaz 4 mēnešus vecu zīdaiņu, mazbērnu un bērnu ar cistisko fibrozi (CF) ārstēšanai, kuru ķermeņa masa ir no 5 kg līdz mazāka par 25 kg un kuriem ir *R117H CFTR* mutācija vai viena no šādām vērtu (III klases) mutācijām *CFTR* gēnā: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vai *S549R* (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Kalydeco drīkst ordinēt tikai ārsti ar pieredzi cistiskās fibrozes ārstēšanā. Ja pacienta genotips nav zināms, pirms ārstēšanas sākuma jāizmanto precīza un apstiprināta genotipēšanas metode, lai

apstiprinātu norādītas mutācijas esamību vismaz vienā *CFTR* gēna alēlē (skatīt 4.1. apakšpunktu). *R117H* mutāciju poli-T varianta fāze jānosaka saskaņā ar vietējiem klīniskajiem ieteikumiem.

Devas

Vismaz 4 mēnešus veciem zīdaiņiem, mazbērniem, bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem devas jāpiemēro atbilstoši norādījumiem 1. tabulā.

1. tabula. Ieteikumi par devām 4 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem

Vecums	Kermeņa masa	Deva	Kopējā dienas deva
No 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem	≥ 5 kg	25 mg granulu iekšķīgi ik pēc 12 stundām kopā ar taukus saturošu uzturu	50 mg
6 mēnešus veci un vecāki	No ≥ 5 kg līdz < 7 kg	25 mg granulu iekšķīgi ik pēc 12 stundām kopā ar taukus saturošu uzturu	50 mg
	No ≥ 7 kg līdz < 14 kg	50 mg granulu iekšķīgi ik pēc 12 stundām kopā ar taukus saturošu uzturu	100 mg
	No ≥ 14 kg līdz < 25 kg	75 mg granulu iekšķīgi ik pēc 12 stundām kopā ar taukus saturošu uzturu	150 mg
	≥ 25 kg	Plašāku informāciju skatīt Kalydeco tablešu aprakstā	

Izlaista deva

Ja kopš izlaistās rīta vai vakara devas laika pagājušas ne vairāk kā 6 stundas, pacientam jāiesaka izlaisto devu lietot iespējami drīz un pēc tam nākamo devu lietot parastajā ieplānotajā laikā. Ja no ierastā devas lietošanas laika pagājis vairāk par 6 stundām, tad pacientam jāiesaka nogaidīt līdz nākamajai ieplānotajai devai.

Lietošana vienlaicīgi ar CYP3A inhibitoriem

6 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, ivakaftora deva jāsamazina līdz vienai paciņai (25 mg ivakaftora pacientiem no 5 kg līdz < 7 kg; 50 mg ivakaftora pacientiem no 7 kg līdz < 14 kg; 75 mg ivakaftora pacientiem no 14 kg līdz < 25 kg) divas reizes nedēļā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

6 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, ivakaftora deva ir tāda, kāda ieteikta iepriekš tekstā, bet tā jālieto vienreiz dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Citohroma (CYP) enzīmu, kas ir iesaistīti ivakaftora metabolismā, nobriešana atšķiras, tāpēc pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem, lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, ārstēšana ar ivakaftoru nav ieteicama, izņemot, ja ieguvumi pārsniedz riskus. Šādos gadījumos ieteicamā deva ir viena paciņa 25 mg granulu divreiz nedēļā vai retāk (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Devu lietošanas intervāli ir jāpielāgo atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Ieteicams ievērot piesardzību pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par vai vienāds ar 30 ml/min) vai ar terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

6 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) devu pielāgot nav nepieciešams. 6 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ieteicama samazināta deva, kas ir viena paciņa vienreiz dienā (25 mg ivakaftora pacientiem no 5 kg līdz < 7 kg; 50 mg ivakaftora pacientiem no 7 kg līdz < 14 kg; 75 mg ivakaftora pacientiem no 14 kg līdz < 25 kg). Pieredzes par ivakaftora lietošanu 6 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav; tāpēc tā lietošana nav ieteicama, izņemot, ja ieguvumi pārsniedz riskus. Šādos gadījumos sākuma devai ir jābūt tādai, kāda ieteikta iepriekš tekstā, kas jālieto katru otro dienu. Devu lietošanas intervāli ir jāpielāgo atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Citohroma (CYP) enzīmu, kas ir iesaistīti ivakaftora metabolismā, nobriešana atšķiras, tāpēc pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem ar aknu darbības traucējumiem ārstēšana ar ivakaftoru nav ieteicama, izņemot, ja ieguvumi pārsniedz riskus. Šādos gadījumos ieteicamā deva ir viena paciņa (ivakaftors 25 mg) vienreiz dienā vai retāk. Devu lietošanas intervāli ir jāpielāgo atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ivakaftora drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 4 mēnešiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Dati par pacientiem vecumā līdz 6 gadiem, kuriem ir *R117H* mutācija *CFTR* gēnā, ir ierobežoti. Pieejamie dati par 6 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Katra granulu paciņa jāsamaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīkstas pārtikas vai šķidrums, kas viss nekavējoties jānorij. Ēdienam vai šķidrumam jābūt istabas temperatūrā vai vēsākam. Ja maisījumu nenorij uzreiz, pierādīts, ka stabils tas saglabājas vienu stundu, tāpat šajā periodā tas ir jānorij. Tieši pirms vai tūlīt pēc devas norīšanas jāēd taukus saturošs ēdiens vai uzkoda.

Ārstēšanās laikā jāizvairās no pārtikas vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

1., 2., 5. un 7. pētījumā tika iekļauti tikai pacienti ar CF, kam *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vai *S549R* vārtu (III klases), vai *G970R* mutācija bija vismaz vienā *CFTR* gēna alēlē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Mazāk pierādījumu par ivakaftora pozitīvo iedarbību iegūts par pacientiem ar *R117H-7T* mutāciju saistībā ar mazāk smagu slimības pakāpi 6. pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

5. pētījumā tika iekļauti četri pacienti ar *G970R* mutāciju. Trim no četriem pacientiem hlorīda līmeņa sviedros testa rezultāti mainījās par < 5 mmol/l, un šajā grupā pēc terapijas 8 nedēļām netika novērots klīniski būtisks FEV₁ uzlabojums. Klīnisko efektivitāti pacientiem ar *CFTR* gēna *G970R* mutāciju nebija iespējams noteikt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Efektivitātes rezultāti 2. fāzes pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar CF, kuri ir homozigotiski *F508del* mutācijai *CFTR* gēnā, 16 nedēļu ilgā ārstēšanā ar ivakaftoru neuzrādīja statistiski nozīmīgu FEV₁ atšķirību, salīdzinot ar placebo (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc ivakaftors monoterapijā nav ieteicams šiem pacientiem.

Ietekme uz aknu funkciju testiem

Mērena transamināžu (alanīna transamināze [AlAT] vai aspartāta transamināze [AsAT]) līmeņu paaugstināšanās CF slimniekiem ir bieži sastopama. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās novērota dažiem pacientiem, kuri ārstēti ar ivakaftoru monoterapijā. Tāpēc visiem pacientiem pirms ivakaftora terapijas sākšanas, ik pēc 3 mēnešiem pirmajā ārstēšanas gadā un pēc tam ik pēc gada ir ieteicams veikt aknu funkciju testus. Visiem pacientiem ar transamināžu līmeņa paaugstināšanos anamnēzē jāapsver biežāka aknu funkciju testu kontrole. Ja nozīmīgi paaugstinās transamināžu līmenis (piemēram, pacientiem, kam AlAT vai AsAT > 5 × pārsniedz augšējo normālā līmeņa robežvērtību [*upper limit of normal* – ULN] vai arī AlAT vai AsAT > 3 × ULN un bilirubīna līmenis > 2 × ULN), devu lietošana jāpārtrauc un līdz brīdim, kad patoloģiskais stāvoklis normalizējas, rūpīgi jāseko laboratorisko analīžu rādītājiem. Pēc transamināžu paaugstinātā līmeņa normalizēšanās jāapsver ieguvumi un riski no zāļu lietošanas atsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ivakaftora lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama, izņemot, ja sagaidāmie ieguvumi pārsniedz riskus (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Drošuma dati nav pieejami par zīdaiņiem vecumā no 4 līdz mazāk nekā 12 mēnešiem, kuriem ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi un kuri ārstēti ar ivakaftoru.

Nieru darbības traucējumi

Ieteicams ievērot piesardzību, ja ivakaftoru lieto pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai ar terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti pēc orgānu transplantācijas

Ivakaftora lietošana nav pētīta pacientiem ar CF, kam veikta orgānu transplantācija. Tāpēc pacientiem, kam veikta transplantācija, to lietot nav ieteicams. Informāciju par mijiedarbību ar ciklosporīnu vai takrolimu skatīt 4.5. apakšpunktā.

Mijiedarbība ar zālēm

CYP3A induktori

Ivakaftora iedarbību nozīmīgi pavājina vienlaicīgi lietoti CYP3A induktori, kuru dēļ ivakaftora efektivitāte var pavājināties, tāpēc vienlaicīgi lietot ivakaftoru un spēcīgus CYP3A induktorus nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A inhibitori

Vienlaicīgi lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, ivakaftora iedarbība pastiprinās. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, ivakaftora deva ir jāpielāgo (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu). Drošuma dati nav pieejami par zīdaiņiem vecumā no 4 līdz mazāk nekā 12 mēnešiem, kuri ārstēti ar ivakaftoru un vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pediatriskajiem pacientiem, kuri ārstēti ar ivakaftoru, ir ziņots par iegūta lēcu apduļķojuma/kataraktas gadījumiem, kas neietekmēja redzi. Lai gan dažos gadījumos konstatēti citi riska faktori (piemēram, kortikosteroīdu lietošana un starojuma ietekme), nevar izslēgt iespējamu risku, kas attiecināms uz ārstēšanu ar ivakaftoru. Pediatriskajiem pacientiem, kurus sāk ārstēt ar ivakaftoru, ieteicams veikt oftalmoloģiskos izmeklējumus gan sākuma posmā, gan apsekošanas posmā.

Laktozes saturs

Kalydeco satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ivakaftors ir CYP3A4 un CYP3A5 substrāts. Tas ir vājš CYP3A un P-gp inhibitors un potenciāls CYP2C9 inhibitors. Pētījumi *in vitro* liecina, ka ivakaftors nav P-gp substrāts.

Zāles, kas ietekmē ivakaftora farmakokinētiku

CYP3A induktori

Ivakaftora vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu, spēcīgu CYP3A induktoru, samazināja ivakaftora iedarbību (AUC) par 89 %, bet hidroksimetilivakaftora (M1) iedarbību samazināja mazākā mērā nekā ivakaftora iedarbību. Vienlaicīgi lietot ivakaftoru un spēcīgus CYP3A induktorus, piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, fenitoīnu un asinszāli (*Hypericum perforatum*), nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana nav ieteicama, ja ivakaftoru lieto kopā ar vidēji spēcīgiem vai vājiem CYP3A induktoriem.

CYP3A inhibitori

Ivakaftors ir jutīgs CYP3A substrāts. Ketokonazola, spēcīga CYP3A inhibitora, vienlaicīga lietošana ivakaftora iedarbību (mērīta kā laukums zem līknes (*area under the curve* – AUC)) pastiprināja 8,5 reizes, bet M1 iedarbību pastiprināja mazākā mērā nekā ivakaftora iedarbību. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus, piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, telitromicīnu un klaritromicīnu, ivakaftora devu ieteicams samazināt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Flukonazola, vidēji spēcīga CYP3A inhibitora, vienlaicīga lietošana ivakaftora iedarbību pastiprināja 3 kārtīgi, bet M1 iedarbību pastiprināja mazākā mērā nekā ivakaftora iedarbību. Pacientiem vienlaicīgi lietojot vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, piemēram, flukonazolu, eritromicīnu un verapamilu, ivakaftora devu ieteicams samazināt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ivakaftora lietošana kopā ar greipfrūtu sulu, kas satur vienu vai vairākas sastāvdaļas, kuras mēreni nomāc CYP3A, var pastiprināt ivakaftora iedarbību. Ārstēšanas ar ivakaftoru laikā jāizvairās no pārtikas produktiem vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ivakaftora potenciāls mijiedarboties ar transportieriem

Pētījumi *in vitro* liecina, ka ivakaftors nav OATP1B1 vai OATP1B3 substrāts. Ivakaftors un tā metabolīti ir BCRP substrāti *in vitro*. Augstās iekšējās caurlaidības dēļ un nelielās iespējamības dēļ

izdalīties nešķeltiem nav paredzams, ka BCRP inhibitoru vienlaicīga lietošana mainīs ivakaftora un M1-IVA iedarbību, tāpat nav sagaidāms, ka iespējamās izmaiņas M6-IVA iedarbībā būs klīniski nozīmīgas.

Ciprofloksacīns

Ciprofloksacīna vienlaicīga lietošana ar ivakaftoru neietekmēja ivakaftora iedarbību. Devas pielāgošana nav nepieciešama, ja ivakaftoru lieto vienlaicīgi ar ciprofloksacīnu.

Zāles, ko ietekmē ivakaftors

Ivakaftora lietošana var pastiprināt zāļu, kas ir jutīgi CYP2C9 un/vai P-gp, un/vai CYP3A substrāti, sistēmisko iedarbību, papildzinot un pastiprinot to terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.

CYP2C9 substrāti

Ivakaftors var inhibēt CYP2C9. Tāpēc, vienlaicīgi lietojot varfarīnu un ivakaftoru, ieteicams kontrolēt starptautisko normalizēto koeficientu (*international normalised ratio*, INR). Citas zāles, kuru iedarbība var pastiprināties, ir, piemēram, glimepirīds un glipizīds; šīs zāles jālieto piesardzīgi.

Digoksīns un citi P-gp substrāti

Digoksīna, jutīga P-gp substrāta, vienlaicīga lietošana digoksīna iedarbību pastiprināja 1,3 reizes, kas ir saistīts ar vāju ivakaftora izraisītu P-gp nomākumu. Ivakaftora lietošana var pastiprināt zāļu, kas ir jutīgi P-gp substrāti, sistēmisko iedarbību, papildzinot un pastiprinot to terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Kalydeco lietojot vienlaicīgi ar digoksīnu vai citiem P-gp substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, ciklosporīnu, everolīmu, sirolīmu vai takrolīmu, ieteicama piesardzība un attiecīga novērošana.

CYP3A substrāti

Midazolāma, jutīga CYP3A substrāta, vienlaicīga (iekšķīga) lietošana midazolāma iedarbību pastiprināja 1,5 reizes, kas ir saistīts ar vāju ivakaftora izraisītu CYP3A nomākumu. CYP3A substrātu, piemēram, midazolāma, alprazolāma, diazepāma vai triazolāma, deva nav jāpielāgo, ja šos substrātus lieto vienlaicīgi ar ivakaftoru.

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Ir pētīta ivakaftora lietošana kopā ar iekšķīgi lietojamiem estrogēna/progesterona kontracepcijas līdzekļiem; būtisku ietekmi uz to iedarbību nekonstatēja. Tāpēc iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par ivakaftora lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi, saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no ivakaftora lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ivakaftors un/vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētikas dati dzīvniekiem liecina par ivakaftora izdalīšanos žurku mātišu pienā. Tādējādi nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar ivakaftoru jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par ivakaftora ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Ivakaftors ietekmēja fertilitāti žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ivakaftors maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc ivakaftora lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu), tāpēc pacientiem, kam rodas reibonis, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav mazinājušies.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir galvassāpes (23,9 %), orofaringeālas sāpes (22,0 %), augšējo elpceļu infekcija (22,0 %), aizlikts deguns (20,2 %), sāpes vēderā (15,6 %), nazofaringīts (14,7 %), caureja (12,8 %), reibonis (9,2 %), izsitumi (12,8 %) un baktērijas krēpu uzsējumā (12,8 %). Transamināžu līmeņa paaugstināšanos novēroja 12,8 % ar ivakaftoru ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,5 % placebo saņēmušo pacientu.

Pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija aizlikts deguns (26,5 %), augšējo elpceļu infekcija (23,5 %), transamināžu līmeņa paaugstināšanās (14,7 %), izsitumi (11,8 %) un baktērijas krēpu uzsējumā (11,8 %).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības pacientiem ivakaftora grupā bija sāpes vēderā un transamināžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas pēc ivakaftora lietošanas novērotas klīniskajos pētījumos (ar placebo kontrolētos un nekontrolētos pētījumos), kur ivakaftora iedarbība ilga no 16 nedēļām līdz 144 nedēļām. Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija	ļoti bieži
	Nazofaringīts	ļoti bieži
	Rinīts	bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	ļoti bieži
	Reibonis	ļoti bieži
Ausu un labirinta bojājumi	Sāpes ausī	bieži
	Nepatīkama sajūta ausī	bieži
	Troksnis ausī	bieži
	Bungādiņas hiperēmija	bieži
	Vestibulāri traucējumi	bieži
	Aizlikta auss	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes	ļoti bieži
	Aizlikts deguns	ļoti bieži
	Aizlikti sinusi	bieži
	Faringeāla eritēma	bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā	ļoti bieži
	Caureja	ļoti bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	ļoti bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	ļoti bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Veidojumi krūšu dziedzeros	bieži
	Krūšu dziedzeru iekaisums	retāk
	Ginekomastija	retāk
	Krūšu galu izmaiņas	retāk
	Sāpes krūšu galos	retāk
Izmeklējumi	Baktērijas krēpu uzņēmumā	ļoti bieži

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās

48 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā 1. un 2. pētījumā 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem maksimālā transamināžu (AIAT vai AsAT) līmeņa > 8 , > 5 vai $> 3 \times \text{ULN}$ sastopamība bija attiecīgi 3,7 %, 3,7 % un 8,3 % ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem un 1,0 %, 1,9 % un 8,7 % placebo saņēmušajiem pacientiem. Divi pacienti – viens placebo grupā un viens ivakaftora grupā – pastāvīgi pārtrauca terapiju paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ, abiem tas bija $> 8 \times \text{ULN}$. Nevienam ar ivakaftoru ārstētam pacientam transamināzes līmenis nepaaugstinājās $> 3 \times \text{ULN}$ saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu $> 1,5 \times \text{ULN}$. Ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem paaugstinātais transamināžu līmenis (līdz $5 \times \text{ULN}$) izzuda, nepārtraucot terapiju. Lielākajai daļai pacientu ar paaugstinātu transamināžu līmeni $> 5 \times \text{ULN}$ ivakaftora lietošana tika pārtraukta. Visos gadījumos, kad paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ ivakaftora lietošana tika pārtraukta un pēc tam atsākta, to varēja atsākt sekmīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos (līdz 24 nedēļām) par tezakaftoru/ivakaftoru maksimālā transamināžu (AIAT vai AsAT) līmeņa > 8 , > 5 vai $> 3 \times \text{ULN}$ sastopamība bija 0,2 %, 1,0 % un 3,4 % ar tezakaftoru/ivakaftoru ārstētajiem pacientiem un 0,4 %, 1,0 % un 3,4 % ar placebo ārstētajiem pacientiem. Viens pacients (0,2 %) aktīvo zāļu grupā un 2 pacienti (0,4 %) placebo grupā pastāvīgi pārtrauca ārstēšanos paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ. Nevienam ar tezakaftoru/ivakaftoru ārstētajam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās $> 3 \times \text{ULN}$ saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu $> 2 \times \text{ULN}$.

24 nedēļas ilgajā ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā par ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru šie rādītāji bija 1,5 %, 2,5 % un 7,9 % ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētajiem pacientiem un 1,0 %, 1,5 % un 5,5 % placebo saņēmušajiem pacientiem. Nevēlamo blakusparādību – transamināžu līmeņa paaugstināšanās – sastopamība bija 10,9% ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētajiem pacientiem un 4,0% placebo saņēmušajiem pacientiem.

Pediātriskā populācija

Dati par ivakaftora lietošanas drošumu tika izvērtēti 6 pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem, 11 pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem, 19 pacientiem vecumā no 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem, 34 pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem, 61 pacientam vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem un 94 pacientiem vecumā no 12 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem.

Drošuma profils pediātriskajiem pacientiem vecumā no 4 mēnešiem lielākoties ir līdzīgs, tas ir līdzīgs arī pieaugušo pacientu drošuma profilam.

Transamināžu līmeņa (ALAT vai AsAT) paaugstināšanās sastopamības biežums, ko novēroja 2., 5. un 6. pētījumā (pacienti vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem), 7. pētījumā (pacienti vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem) un 8. pētījumā (pacienti vecumā no 6 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem), raksturots 3. tabulā. Ar placebo kontrolētajos pētījumos transamināžu līmeņa paaugstināšanās sastopamības biežums ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem (15,0 %) un placebo saņēmušajiem pacientiem (14,6 %) bija līdzīgs. Pediātriskajiem pacientiem maksimālais LFT paaugstinājums parasti bija lielāks nekā vecākiem pacientiem. Visās pacientu grupās maksimālais LFT paaugstinājums pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas atgriezās sākumstāvokļa līmenī, un gandrīz visos gadījumos, kad devu lietošana tika pārtraukta paaugstinātā transamināžu līmeņa dēļ un pēc tam atsākta, ivakaftora lietošanu varēja sekmīgi atsākt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tika novēroti gadījumi, kas liecināja par blakusparādības atjaunošanos, atsākot zāļu lietošanu. 7. pētījumā ivakaftora lietošanu pastāvīgi pārtrauca viens pacients. 8. pētījumā nevienam pacientam nepaaugstinājās kopējā bilirubīna līmenis vai nepārtrauca ārstēšanu ar ivakaftoru paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ nevienā no vecuma kohortām (informāciju par paaugstināta transamināžu līmeņa kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā).

3. tabula. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās ar ivakaftoru monoterapijā ārstētiem pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz < 12 gadiem

	n	% pacientu > 3 × ULN	% pacientu > 5 × ULN	% pacientu > 8 × ULN
No 6 līdz < 12 gadiem	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
No 2 līdz < 6 gadiem	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
No 12 līdz < 24 mēnešiem	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
No 6 līdz < 12 mēnešiem	11	9,1 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
No 4 līdz < 6 mēnešiem	6	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0,0 % (0)

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifisks antidots pret ivakaftora pārdozēšanu nav pieejams. Pārdozēšanas ārstēšanā ietilpst vispārēji balstterapijas pasākumi, tostarp pacienta organisma stāvokļa galveno rādītāju kontrole, aknu funkciju testi un klīniskā stāvokļa novērošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi līdzekļi elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai, ATĶ kods: R07AX02

Darbības mehānisms

Ivakaftors ir CFTR proteīna pastiprinātājs, t. i., *in vitro* ivakaftors palielina CFTR kanāla vārtus, tādējādi uzlabojot hlorīda transportu norādītajās vārtu mutācijās (kā norādīts 4.1. apakšpunktā) ar samazinātu atvērta kanāla varbūtību salīdzinājumā ar normālu CFTR. Ivakaftors pastiprina arī *R117H*-CFTR atvērta kanāla varbūtību, kuram ir gan niecīga atvērta kanāla varbūtība (vārti), gan samazināta kanāla pašreizējā amplitūda (vadītspēja). *G970R* mutācija izraisa splaisinga defektu, rezultātā šūnu virsmā ir maz vai nav nemaz CFTR proteīna; tas var izskaidrot rezultātus, kādi pacientiem ar šo mutāciju novēroti 5. pētījumā (skatīt datus apakšpunkta sadaļās „Farmakodinamiskā iedarbība” un „Klīniskā efektivitāte un drošums”).

Reakcija uz zālēm *in vitro*, ko, izmantojot grauzēju šūnu membrānu fragmentus no šūnām, kas sintezē mutantas CFTR formas, novēroja lokālas viena kanāla potenciāla noteikšanas eksperimentos, ne vienmēr atbilst farmakodinamiskajai reakcijai *in vivo* (par ko liecina, piem., hlorīda līmenis sviedros) vai klīniskajam ieguvumam. Precīzs mehānisms, kā ivakaftors pastiprina normālu un dažu CFTR mutantu formu vārtu darbību, šajā sistēmā nav pilnībā noskaidrots.

Farmakodinamiskā iedarbība

1. un 2. pētījumā pacientiem ar *G551D* mutāciju vienā *CFTR* gēna alēlē ivakaftora iedarbībā ātri (15 dienās), būtiski (hlorīda līmeņa sviedros vidējā izmaiņa no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai bija attiecīgi -48 mmol/l [95 % TI -51, -45] un -54 mmol/l [95 % TI -62, -47]) un ilgstoši (visas 48 nedēļas) samazinājās hlorīda koncentrācija sviedros.

5. pētījuma 1. daļā pacientiem ar *CFTR* gēna vārtu ne-*G551D* mutāciju 8 nedēļas ilga ārstēšana ar ivakaftoru ātri (15 dienās) un būtiski izmainīja hlorīda vidējo līmeni sviedros par -49 mmol/l (95 % TI -57, -41) no pētījuma sākuma. Tomēr pacientiem ar *G970R*-*CFTR* mutāciju hlorīda līmeņa sviedros vidējā (SN) absolūtā izmaiņa 8. nedēļā bija -6,25 (6,55) mmol/l. 1. daļā novērotajiem līdzīgus rezultātus novēroja arī pētījuma 2. daļā. 4. nedēļas apsekošanas vizītē (4 nedēļas pēc ivakaftora lietošanas beigām) hlorīda līmeņa sviedros vidējai vērtībai katrā grupā bija tieksme tuvuoties līmenim pirms ārstēšanas.

6. pētījumā 6 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar CF, kuriem ir *R117H* mutācija *CFTR* gēnā, ārstēšanas atšķirība hlorīda līmeņa sviedros vidējā izmaiņā no pētījuma sākuma terapijas 24 nedēļās bija -24 mmol/l (95 % TI -28, -20). Apakšgrupu analīzēs pēc vecuma grupas ārstēšanas atšķirība bija -21,87 mmol/l (95 % TI: -26,46, -17,28) 18 gadus veciem vai vecākiem pacientiem un -27,63 mmol/l (95 % TI: -37,16, -18,10) 6–11 gadus veciem pacientiem. Šajā pētījumā iesaistīja divus 12–17 gadus vecus pacientus.

7. pētījumā pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem ar vārtu mutāciju vismaz 1 *CFTR* gēna alēlē, divreiz dienā lietojot devu 50 mg vai 75 mg ivakaftora, 24. nedēļā hlorīda līmeņa sviedros vidējās vērtības absolūtās izmaiņas kopš pētījuma sākuma bija -47 mmol/l (95 % TI -58, -36).

8. pētījumā pacientiem ar CF vecumā līdz nepilniem 24 mēnešiem 24. nedēļā hlorīda līmeņa sviedros vidējās vērtības absolūtās izmaiņas bija -65,1 mmol/l (95 % TI -74,1, -56,0). Rezultāti saskanēja vecuma kohortās no 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem, no 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem un no 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

1. un 2. pētījums: pētījumi pacientiem ar CF ar G551D vārtu mutācijām

Ivakaftora efektivitāte tika vērtēta divos 3. fāzes nejausinātos, dubultaklos, ar placebo kontrolētos, daudzcentru pētījumos, kuros piedalījās klīniski stabili pacienti ar CF, kam *CFTR* gēna *G551D* mutācija bija vismaz vienā alēlē un FEV₁ bija ≥ 40 % no paredzētā.

Abos pētījumos pacienti tika nejausināti attiecībā 1:1, lai 48 nedēļas papildus parakstītajai CF terapijai (piemēram, tobramicīnam, alfa dornāzei) ik pēc 12 stundām saņemtu 150 mg ivakaftora vai placebo kopā ar taukus saturošu uzturu. Ieelpojama hipertonska nātrija hlorīda šķīduma lietošana nebija atļauta.

1. pētījumā tika novērtēts 161 pacients no 12 gadu vecuma: 122 (75,8 %) pacientiem bija *F508del* mutācija otrajā alēlē. Pētījuma sākumā pacienti placebo grupā noteiktas zāles lietoja biežāk nekā ivakaftora grupā. Šīs zāles bija alfa dornāze (73,1 %, salīdzinot ar 65,1 %), salbutamols (53,8 %, salīdzinot ar 42,2 %), tobramicīns (44,9 %, salīdzinot ar 33,7 %) un salmeterols/flutikazons (41,0 %, salīdzinot ar 27,7 %). Pētījuma sākumā vidējais paredzētais FEV₁ bija 63,6 % (diapazons: no 31,6 % līdz 98,2 %), vidējais vecums bija 26 gadi (diapazons: 12–53 gadi).

2. pētījumā tika novērtēti 52 pacienti, kuri skrīninga laikā bija 6–11 gadus veci; vidējā (SN) ķermeņa masa bija 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8 %) pacientiem bija *F508del* mutācija otrajā alēlē. Pētījuma sākumā vidējais paredzētais FEV₁ bija 84,2 % (diapazons: no 44,0 % līdz 133,8 %), vidējais vecums bija 9 gadi (diapazons: 6–12 gadi); 8 (30,8 %) pacientiem placebo grupā un 4 (15,4 %) pacientiem ivakaftora grupā FEV₁ bija mazāks par 70 % no sākumā paredzētā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abos pētījumos bija vidējā absolūtā izmaiņa attiecībā pret sākumdatiem procentos no paredzētā FEV₁ visas 24 ārstēšanas nedēļas.

Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā absolūtā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV₁ attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai bija 10,6 procentpunkti (8,6; 12,6) 1. pētījumā un 12,5 procentpunkti (6,6; 18,3) 2. pētījumā. Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā relatīvā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV₁ attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai bija 17,1 % (13,9; 20,2) 1. pētījumā un 15,8 % (8,4; 23,2) 2. pētījumā. Vidējā FEV₁ (l) izmaiņa no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai bija 0,37 l ivakaftora grupā un 0,01 l placebo grupā 1. pētījumā un 0,30 l ivakaftora grupā un 0,07 l placebo grupā 2. pētījumā. Abos pētījumos FEV₁ uzlabojumi sākās ātri (15. dienā) un ilga 48 nedēļas.

Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā absolūtā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV₁ attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai 12–17 gadus veciem pacientiem 1. pētījumā bija 11,9 procentpunkti (5,9; 17,9). Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā absolūtā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV₁ attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai pacientiem ar paredzēto sākuma FEV₁, kas bija lielāks par 90 %, 2. pētījumā bija 6,9 procentpunkti (-3,8; 17,6).

Klīniski nozīmīgo sekundāro mērķa kritēriju rezultāti ir redzami 4. tabulā.

4. tabula. Ivakaftora ietekme uz citiem efektivitātes mērķa kritērijiem 1. un 2. pētījumā

Mērķa kritērijs	1. pētījums		2. pētījums	
	Ārstēšanas atšķirība ^a (95 % TI)	P vērtība	Ārstēšanas atšķirība ^a (95 % TI)	P vērtība
CFQ-R^b elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita (punktos) vidējā absolūtā izmaiņa salīdzinājumā ar pētījuma sākumu^c				
Līdz 24. nedēļai	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Līdz 48. nedēļai	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Relatīvs plaušu slimību saasināšanās risks				
Līdz 24. nedēļai	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Līdz 48. nedēļai	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Ķermeņa masas vidējā absolūtā izmaiņa salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (kg)				
24. nedēļā	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
48. nedēļā	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
ĶMI vidējā absolūtā izmaiņa salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (kg/m²)				
24. nedēļā	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
48. nedēļā	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Standartizēto vērtību vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu				
Ķermeņa masas standartizētā vērtība pēc vecuma normām 48. nedēļā ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
ĶMI standartizētā vērtība pēc vecuma normām 48. nedēļā ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

TI: ticamības intervāls; NA: nav analizēts retās blakusparādību sastopamības dēļ.

^a Ārstēšanas atšķirība = ivakaftora ietekme – placebo ietekme.

^b CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa ir slimībai specifisks, ar veselību saistīts dzīves kvalitātes vērtējums CF gadījumā.

^c 1. pētījuma dati tika apkopoti no pieaugušo/pusaudžu CFQ-R un 12–13 gadus vecu bērnu CFQ-R; 2. pētījuma dati tika iegūti no 6–11 gadus vecu bērnu CFQ-R.

^d Laika līdz pirmajam plaušu stāvokļa pasliktinājumam riska īpatsvars.

^e Individuāliem vecumā līdz 20 gadiem (CDC augšanas tabulas).

5. pētījums: pētījums CF pacientiem ar vārtu ne-G551D mutācijām

5. pētījums bija 3. fāzes divdaļīgs nejaušināts, dubultakls, ar placebo kontrolēts krustenisks pētījums (1. daļa), kam sekoja 16 nedēļas ilgš atklāts pagarinājuma periods (2. daļa), lai novērtētu ivakaftora efektivitāti un drošumu CF pacientiem vecumā no 6 gadiem ar G970R vai vārtu ne-G551D mutāciju CFTR gēnā (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P vai G1349D).

1. daļā pacienti attiecībā 1:1 tika nejaušināti sadalīti, lai papildus jau parakstītajiem CF ārstēšanas veidiem 8 nedēļas reizi 12 stundās kopā ar taukus saturošu ēdienu lietotu vai nu 150 mg ivakaftora, vai placebo, bet pēc 4–8 nedēļas ilga izvadīšanas perioda viens terapijas veids tika mainīts uz otru arī 8 nedēļas ilgu. Hipertoniska sāls šķīduma inhalācijas nebija atļautas. 2. daļā visi pacienti vēl 16 nedēļas saņēma ivakaftoru, kā norādīts informācijā par 1. daļu. Nepārtrauktas ivakaftora terapijas ilgums bija 24 nedēļas pacientiem, kuri 1. daļā tika nejaušināti iedalīti placebo/ivakaftora terapijas grupā, un 16 nedēļas pacientiem, kuri 1. daļā tika nejaušināti iedalīti ivakaftora/placebo terapijas grupā.

Tika iesaistīti trīsdesmit deviņi pacienti (vidējais vecums 23 gadi) ar sākuma FEV₁ ≥ 40 % no paredzētā (vidējais FEV₁ 78 % no paredzētā [diapazons: no 43 % līdz 119 %]). Sešdesmit diviem procentiem (24/39) no viņiem otrajā alēlē bija *F508del*-*CFTR* mutācija. 2. daļā iesaistījās pavisam 36 pacienti (18 katrā ārstēšanas grupā).

5. pētījuma 1. daļā vidējais pētījuma sākumā paredzētais FEV₁ procentos ar placebo ārstētajiem pacientiem bija 79,3 %, bet ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem šis rādītājs bija 76,4 %. Vidējais vispārējais rezultāts pēc pētījuma sākuma bija attiecīgi 76,0 % un 83,7 %. Paredzētā FEV₁ vidējā absolūtā izmaiņa procentos no pētījuma sākuma līdz 8. nedēļai (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) bija 7,5 % ivakaftora lietošanas periodā un -3,2 % placebo lietošanas periodā. Novērotā ārstēšanas atšķirība (95 % TI) starp ivakaftoru un placebo bija 10,7 % (7,3; 14,1) (*P* < 0,0001).

Ivakaftora iedarbība uz 5. pētījuma pacientiem kopumā (arī tādiem sekundāriem mērķa kritērijiem kā $\dot{V}_{E\max}$ absolūtā izmaiņa terapijas 8. nedēļā un CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita absolūtā izmaiņa līdz 8. nedēļai) un pacientiem ar konkrētu mutāciju (hlorīda līmeņa sviedros un paredzētā FEV₁ absolūtā izmaiņa procentos 8. nedēļā) ir norādīta 5. tabulā. Ņemot vērā klīnisko (paredzētais FEV₁ procentos) un farmakodinamisko (hlorīda līmenis sviedros) reakciju uz ivakaftoru, zāļu efektivitāti pacientiem ar *G970R* mutāciju nebija iespējams noteikt.

5. tabula. Ivakaftora iedarbība uz efektivitātes rādītājiem pacientiem kopumā un pacientiem ar specifiskām *CFTR* mutācijām

Paredzētā FEV₁ absolūtā izmaiņa procentos	$\dot{V}_{E\max}$ (kg/m²)	CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits
līdz 8. nedēļai	8. nedēļā	līdz 8. nedēļai
Visi pacienti (N = 39) Tabulā norādīta ar ivakaftoru ārstēto pacientu vidējā (95 % TI) izmaiņa pret pētījuma sākumdatiem, salīdzinot ar placebo saņēmējiem:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
Pacienti iedalīti pēc mutāciju veida (n) Tabulā norādīta ar ivakaftoru ārstēto pacientu vidējā (minimālā, maksimālā) izmaiņa 8. nedēļā* pret pētījuma sākumdatiem:		
Mutācijas (n)	Hlorīda līmeņa sviedros absolūtā izmaiņa (mmol/l)	Paredzētā FEV₁ absolūtā izmaiņa procentos (procentpunkti)
	8. nedēļā	8. nedēļā
<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)

* Individuālo mutāciju nelielā skaita dēļ statistiskā pārbaude netika veikta.

† Viena pacienta ar *G551S* mutāciju rezultāti ar 8. nedēļā iegūtajiem datiem.

†† Analizējot hlorīda līmeņa sviedros absolūto izmaiņu, n = 3.

Izraisa splaisinga defektu, rezultātā šūnu virsmā ir maz vai nav nemaz *CFTR* proteīna.

5. pētījuma 2. daļā paredzētā FEV₁ vidējā (SN) absolūtā izmaiņa procentos pēc nepārtrauktas 16 nedēļu ilgās ivakaftora terapijas (1. daļā nejausīnāti ivakaftora/placebo terapijas grupā iedalīti pacienti) bija 10,4 % (13,2 %). Apsekošanas vizītē 4 nedēļas pēc ivakaftora lietošanas beigām paredzētā FEV₁ vidējā (SN) absolūtā izmaiņa procentos salīdzinājumā ar 16. nedēļu 2. daļā bija -5,9 % (9,4 %). 1. daļā nejausīnāti placebo/ivakaftora terapijas grupā iedalītajiem pacientiem pēc ārstēšanās ar ivakaftoru 16 papildu nedēļām paredzētā FEV₁ vidējā (SN) izmaiņa procentos bija vēl 3,3 % (9,3 %).

Apsekošanas vizītē 4 nedēļas pēc ivakaftora lietošanas beigām paredzētā FEV₁ vidējā (SN) absolūtā izmaiņa procentos salīdzinājumā ar 16. nedēļu 2. daļā bija -7,4 % (5,5 %).

3. pētījums: pētījums CF pacientiem ar F508del mutāciju CFTR gēnā

3. pētījums (A daļa) bija 16 nedēļu ilgs, attiecībā 4:1 nejaušināts, dubultakls, ar placebo kontrolēts, paralēlu grupu 2. fāzes pētījums par ivakaftora (150 mg ik pēc 12 stundām) lietošanu 140 pacientiem ar CF vecumā no 12 gadiem, kuri bija homozigotiski F508del mutācijai CFTR gēnā un kam FEV₁ bija ≥ 40 % no paredzētā.

Vidējā absolūtā izmaiņa procentos no paredzētā FEV₁ (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai bija 1,5 procentpunkti ivakaftora grupā un -0,2 procentpunkti placebo grupā. Novērtētā ārstēšanas atšķirība ivakaftora grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija 1,7 procentpunkti (95 % TI -0,6, 4,1); šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga (P = 0,15).

4. pētījums: pētījuma atklātā pagarinājuma fāze

4. pētījumā pacienti, kuri 1. un 2. pētījumā pabeidza ārstēšanos ar placebo, pārgāja uz ivakaftora lietošanu, bet ivakaftoru saņēmušie pacienti turpināja to lietot vismaz 96 nedēļas, t. i., ārstēšanās ilgums ar ivakaftoru ilga vismaz 96 nedēļas pacientiem placebo/ivakaftora grupā un vismaz 144 nedēļas pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā.

Viens simts četrdesmit četri (144) pacienti no 1. pētījuma tālāk piedalījās 4. pētījumā: 67 pacienti placebo/ivakaftora grupā un 77 pacienti – ivakaftora/ivakaftora grupā. Četrdesmit astoņi (48) pacienti no 2. pētījuma tālāk piedalījās 4. pētījumā: 22 pacienti placebo/ivakaftora grupā un 26 pacienti – ivakaftora/ivakaftora grupā.

6. tabulā parādīti vidējo (SN) absolūto izmaiņu rezultāti procentos no paredzētā FEV₁ abās pacientu grupās. Pacientiem placebo/ivakaftora grupā norādīts 4. pētījuma paredzētā FEV₁ sākumrādītājs procentos, bet pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā norādīta 1. un 2. pētījuma sākumrādītāja vērtība.

6. tabula. Ivakaftora iedarbība uz paredzēto FEV₁ procentos 4. pētījumā

Sākotnējais pētījums un terapijas grupa	Ivakaftora terapijas ilgums (nedēļās)	Absolūtās izmaiņas (salīdzinājumā ar sākumrādītāja vērtību) procentos no paredzētā FEV ₁ (procentpunkti)	
		N	Vidējā (SN)
1. pētījums			
Ivakaftors	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
2. pētījums			
Ivakaftors	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Terapija notika aklā, kontrolētā, 48 nedēļas garā 3. fāzes pētījumā.

[†] Izmaiņas no iepriekšējā pētījuma sākumdatiem pēc 48 terapijas nedēļām ar placebo.

Salīdzinot vidējās (SN) absolūtās izmaiņas procentos no paredzētā FEV₁ (4. pētījuma sākumdati), pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā (n = 72), kuri bija pārnākuši no 1. pētījuma, vidējās (SN) absolūtās izmaiņas procentos no paredzētā FEV₁ bija 0,0 % (9,05), bet pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā (n = 25), kuri bija pārnākuši no 2. pētījuma, šis rādītājs bija 0,6 % (9,1). Tas liecina, ka pacienti ivakaftora/ivakaftora grupā sākotnējā pētījuma (no 0. dienas līdz 48. nedēļai)

48. nedēļā novēroto paredzētā FEV₁ uzlabojumu procentos saglabāja līdz 144. nedēļai. 4. pētījumā (no 48. līdz 144. nedēļai) papildu uzlabojumi netika novēroti.

Pacientiem placebo/ivakaftora grupā no 1. pētījuma ikgadējais plaušu slimību saasināšanās līmenis bija augstāks sākotnējā pētījumā, kad pacienti saņēma placebo (1,34 notikumi/gadā), nekā sekojošajā 4. pētījumā, kad pacienti sāka lietot ivakaftoru (0,48 notikumi/gadā no 1. dienas līdz 48. nedēļai un 0,67 notikumi/gadā no 48. līdz 96. nedēļai). Pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā no 1. pētījuma ikgadējais plaušu slimību saasināšanās līmenis bija 0,57 notikumi/gadā no 1. dienas līdz 48. nedēļai, kad pacienti lietoja ivakaftoru. Kad viņi pārnāca uz 4. pētījumu, ikgadējais plaušu slimību saasināšanās līmenis bija 0,91 notikums/gadā no 1. dienas līdz 48. nedēļai un 0,77 notikumi/gadā no 48. līdz 96. nedēļai.

Pacientiem, kuri pārnāca no 2. pētījuma, notikumu skaits kopumā nebija liels.

6. pētījums: pētījums CF pacientiem ar R117H mutāciju CFTR gēnā

6. pētījumā novērtēja 69 pacientus, kuri bija 6 gadus veci vai vecāki; 53 pacientiem (76,8 %) bija F508del mutācija otrajā alēlē. Apstiprinātais R117H poli-T variants 38 pacientiem bija 5T un 16 pacientiem 7T. Pētījuma sākumā vidējais paredzētais FEV₁ bija 73 % (diapazons: no 32,5 % līdz 105,5 %), bet vidējais vecums bija 31 gads (diapazons: no 6 gadiem līdz 68 gadiem). Vidējā absolūtā izmaiņa no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai paredzētā FEV₁ procentos (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) bija 2,57 procentpunkti ivakaftora grupā un 0,46 procentpunkti placebo grupā. Novērtētā ārstēšanas atšķirība ivakaftoram, salīdzinot ar placebo, bija 2,1 procentpunkts (95 % TI -1,1, 5,4).

Iepriekš plānota apakšgrupu analīze tika veikta 18 gadus veciem un vecākiem pacientiem (26 pacientiem placebo grupā un 24 pacientiem ivakaftora grupā). Pēc terapijas ar ivakaftoru vidējā absolūtā izmaiņa paredzētā FEV₁ procentos līdz 24. nedēļai bija 4,5 procentpunkti ivakaftora grupā, salīdzinot ar -0,46 procentpunktiem placebo grupā. Novērtētā ārstēšanas atšķirība ivakaftoram, salīdzinot ar placebo, bija 5,0 procentpunkti (95 % TI 1,1, 8,8).

Apakšgrupu analīzē pacientiem ar apstiprinātu R117H-5T ģenētisko variantu atšķirība vidējā absolūtajā izmaiņā no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai paredzētā FEV₁ procentos starp ivakaftora un placebo saņēmējiem bija 5,3 % (95 % TI 1,3, 9,3). Pacientiem ar apstiprinātu R117H-7T ģenētisko variantu ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo saņēmējiem bija 0,2 % (95 % TI -0,8, 0,5).

Attiecībā uz sekundārajiem efektivitātes mainīgajiem lielumiem ārstēšanas atšķirības nenovēroja ivakaftora grupā, salīdzinot ar placebo, absolūtajā izmaiņā no pētījuma sākuma KMI rādītājā 24. nedēļā vai laikā līdz pirmajam plaušu stāvokļa pasliktinājumam. Ārstēšanas atšķirības novēroja absolūtajā izmaiņā CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā līdz 24. nedēļai (ārstēšanas atšķirība ivakaftoram, salīdzinot ar placebo, bija 8,4 [95 % TI 2,2, 14,6] punkti) un vidējā izmaiņā no pētījuma sākuma hlorīda līmenī sviedros (skatīt apakšpunkta sadaļu „Farmakodinamiskā iedarbība”).

7. pētījums: pētījums pediatriem CF pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem ar G551D vai citu vārtu mutāciju

Ivakaftora farmakokinētikas profilu, drošumu un efektivitāti 34 pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem ar CF, kuriem bija G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N vai S549R mutācija CFTR gēnā, novērtēja 24 nedēļas ilgā nekontrolētā pētījumā ar ivakaftoru (pacienti, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 14 kg, saņēma 50 mg ivakaftora, bet pacienti, kuru ķermeņa masa bija vismaz 14 kg, saņēma 75 mg ivakaftora). Ivakaftors ik 12 stundas kopā ar taukus saturošu uzturu perorāli tika dots papildus pacientiem ordinētajai CF terapijai.

Pacienti 7. pētījumā bija vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem (vidējais vecums 3 gadi). Divdesmit sešiem pacientiem (76,5 %) no 34, kuri tika iesaistīti pētījumā, bija CFTR genotips G551D/F508del, tikai 2 pacientiem bija ne-G551D mutācija (S549N). Hlorīda līmeņa sviedros vidējā vērtība (SN) pētījuma sākumā (n = 25) bija 97,88 mmol/l (14,00). Vidējā (SN) ekskrementu elastāzes-1 vērtība pētījuma sākumā (n = 27) bija 28 μg/g (95).

Primārais drošuma mērķa kritērijs tika novērtēts līdz 24. nedēļai (skatīt 4.8. apakšpunktu). Novērtētie sekundārie un pētniecības efektivitātes mērķa kritēriji bija hlorīda līmeņa sviedros absolūtās izmaiņas ārstēšanas 24 nedēļās kopš pētījuma sākuma, absolūtās izmaiņas kopš pētījuma sākuma ķermeņa masā, ķermeņa masas indeksā (KMI) un augumā (papildinot ar ķermeņa masas, KMI un auguma standartizētajām vērtībām) ārstēšanas 24 nedēļās un tādas aizkuņģa dziedzera funkcijas kā ekskrementu elastāze-1 mērījumi. Dati par paredzētā FEV₁ procentiem (pētniecības mērķa kritērijs) bija 3 pacientiem ivakaftora 50 mg grupā un 17 pacientiem 75 mg devu grupā.

Vidējās (SN) kopējās (kombinēti abās ivakaftora devu grupās) absolūtās KMI izmaiņas kopš pētījuma sākuma 24. nedēļā bija 0,32 kg/m² (0,54), bet vidējās (SN) kopējās KMI standartizētās vērtības pēc vecuma normām izmaiņas bija 0,37 (0,42). Vidējās (SN) kopējās auguma standartizētās vērtības pēc vecuma normām izmaiņas bija -0,01 (0,33). Vidējās (SN) kopējās ekskrementu elastāzes-1 (n = 27) izmaiņas kopš pētījuma sākuma bija 99,8 µg/g (138,4). Sešiem pacientiem, kam pētījuma sākumā rādītājs bija zem 200 µg/g, 24. nedēļā tas sasniedza ≥ 200 µg/g. Vidējās (SN) kopējās izmaiņas kopš pētījuma sākuma paredzētā FEV₁ procentos 24. nedēļā (pētniecības mērķa kritērijs) bija 1,8 (17,81).

8. pētījums: pētījums pediatriem CF pacientiem vecumā līdz nepilniem 24 mēnešiem

Ivakaftora farmakokinētikas profilu, drošumu un efektivitāti pacientiem ar CF vecumā no 4 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem novērtēja pacientu pilnīgā kohortā pašlaik notiekošā 24 nedēļas ilgā atklātā 3. fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem vecumā līdz nepilniem 24 mēnešiem (8. pētījumā).

8. pētījuma B daļā iesaistīja 19 pacientus vecumā no 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem (vidējais vecums 15,2 mēneši pētījuma sākumā) – 18 pacienti pabeidza 24 nedēļu ārstēšanas posmu –, 11 pacientus vecumā no 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem (vidējais vecums 9,0 mēneši pētījuma sākumā) – visi 11 pacienti pabeidza 24 nedēļu ārstēšanas posmu – un 6 pacientus vecumā no 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem (vidējais vecums 4,5 mēneši pētījuma sākumā) – visi 6 pacienti pabeidza 24 nedēļu ārstēšanas posmu. Pacienti saņēma 25 mg, 50 mg vai 75 mg ivakaftora atbilstoši vecumam un ķermeņa masai katrā pētījuma vizītē (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ivakaftors perorāli tika dots ik 12 stundas kopā ar taukus saturošu uzturu. Pacienti turpināja lietot viņiem nozīmētos CF standarta ārstēšanas līdzekļus.

8. pētījuma B daļā primārais drošuma mērķa kritērijs tika novērtēts līdz 24. nedēļai (skatīt 4.8. apakšpunktu). Sekundārie mērķa kritēriji bija farmakokinētikas novērtējums un hlorīda līmeņa sviedros absolūtās izmaiņas ārstēšanas 24 nedēļās kopš pētījuma sākuma (skatīt sadaļu „Farmakodinamiskā iedarbība”). Terciārie mērķa kritēriji ietvēra efektivitātes mērījumus, piemēram, ekskrementu elastāzes-1 līmeni, un augšanas rādītājus.

Pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem, par kuriem pieejami gan sākumrādītāji, gan vērtības 24. nedēļā, vidējās (SN) standartizētās vērtības ķermeņa masai pēc vecuma normām, garumam pēc vecuma normām un ķermeņa masai pēc garuma normām ir apkopotas 7. tabulā.

7. tabula. Ivakaftora iedarbība uz augšanas parametriem pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem

Parametrs	Pacientu skaits	Sākmrādītājs		Absolūtā izmaiņa 24. nedēļā	
		Vidējā (SN)	Mediāna (min., maks.)	Vidējā (SN)	Mediāna (min., maks.)
Standartizētās vērtības ķermeņa masai pēc vecuma normām	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92, 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54, 1,63]
Standartizētās vērtības garumam pēc vecuma normām	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99, 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81, 3,38]
Standartizētās vērtības ķermeņa masai pēc garuma normām	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72, 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04, 2,22]

No pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem, par kuriem pieejamas gan rādītāju sākotnējās vērtības, gan vērtības 24. nedēļā, 18 pacientiem pētījuma sākumā bija aizkuņģa dziedzera mazspēja (definēta kā ekskrementu elastāze-1 < 200 µg/g), vidējās (SN) ekskrementu elastāzes-1 vērtības pētījuma sākumā un 24. nedēļā bija attiecīgi 25,5 µg/g (27,6) un 253,6 µg/g (128,3) (vidējās [SN] absolūtās izmaiņas bija 228,41 µg/g [128,3]). Rezultāti saskanēja vecuma kohortās no 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem, no 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem un no 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Kalydeco vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar cistisko fibrozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ivakaftora farmakokinētika ir līdzīga veseliem brīvprātīgajiem pieaugušajiem un pacientiem ar CF.

Pēc vienreizējas 150 mg devas iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas veseliem brīvprātīgajiem AUC un C_{max} vidējais (\pm SN) bija attiecīgi 10 600 (5260) ng·h/ml un 768 (233) ng/ml. Pēc katras devas ik pēc 12 stundām ivakaftora līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta 3.–5. dienā, uzkrāšanās koeficients bija 2,2–2,9.

Uzsūkšanās

Pēc vairāku iekšķīgi lietotu ivakaftora devu lietošanas ivakaftora iedarbība pēc katras devas parasti palielinājās no 25 mg ik pēc 12 stundām līdz 450 mg ik pēc 12 stundām. Pēc lietošanas kopā ar taukus saturošu uzturu ivakaftora iedarbība pastiprinājās apmēram 2,5–4 reizes. Tāpēc ivakaftors jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu. Mediānais t_{max} (diapazons) ir apmēram 4,0 (3,0; 6,0) stundas (ja lieto pēc ēšanas).

Ivakaftora granulām (2 × 75 mg paciņas) ir līdzīga biopieejamība kā 150 mg tabletei, ja veseli pieaugušie tās lieto ar taukus saturošu uzturu. Vismazāko kvadrātu vidējā ģeometriskā koeficients (90 % TI) granulām attiecībā pret tabletēm bija 0,951 (0,839, 1,08) $AUC_{0-\infty}$ un 0,918 (0,750, 1,12) C_{max} . Uztura ietekme uz ivakaftora uzsūkšanos abām zāļu formām, t. i., tabletēm un granulām, bija līdzīga.

Izkliede

Apmēram 99 % ivakaftora saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar alfa-1-skābes glikoproteīnu un ar albumīnu. Ivakaftors nesaistās ar cilvēka eritrocītiem. Pēc ivakaftora 150 mg iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas ik pēc 12 stundām 7 dienas veseliem brīvprātīgajiem vidējais (\pm SN) šķietamais izklijes tilpums bija 353 l (122).

Biotransformācija

Ivakaftors cilvēkiem plaši metabolizējas. *In vitro* un *in vivo* dati liecina, ka ivakaftoru metabolizē galvenokārt CYP3A. M1 un M6 ir divi galvenie ivakaftora metabolīti cilvēkiem. M1 ir apmēram viena sestā daļa no ivakaftora iedarbīguma, tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M6 ir mazāk nekā viena piecdesmitā daļā no ivakaftora iedarbīguma, tas netiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu.

CYP3A4*22 heterozigotā genotipa ietekme uz ivakaftora iedarbību atbilst ietekmei, ko novēro, vienlaikus lietojot vāju CYP3A4 inhibitoru, un tā nav klīniski nozīmīga. Ivakaftora devas pielāgošana nav uzskatāma par nepieciešamu. CYP3A4*22 homozigotā genotipa pacientiem paredzamā iedarbība ir spēcīgāka. Taču dati par šādiem pacientiem nav pieejami.

Eliminācija

Pēc iekšķīgas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem lielākā daļa ivakaftora (87,8 %) pēc metaboliskas konversijas tika izvadīts ar fēcēm. Galvenie metabolīti M1 un M6 bija apmēram 65 % no kopējās izvadītās devas: 22 % izvadīti kā M1 un 43 % – kā M6. Niecīga daļa ivakaftora tika izvadīta ar urīnu nemainītā formā. Šķietamais eliminācijas beigu pusperiods bija apmēram 12 stundas pēc vienreizējas devas (lietojot pēc ēšanas). Šķietamais ivakaftora klīrenss (CL/F) veseliem cilvēkiem un pacientiem ar CF bija līdzīgs. Veseliem cilvēkiem vienreizējas 150 mg devas vidējais (\pm SN) CL/F bija 17,3 (8,4) l/st.

Linearitāte/nelinearitāte

Ivakaftora farmakokinētika attiecībā uz laiku vai devas diapazonu no 25 mg līdz 250 mg parasti ir lineāra.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienreizējas 150 mg ivakaftora devas pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 7–9), salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veseliem cilvēkiem, ivakaftora C_{max} bija līdzīga (vidēji [\pm SN] 735 [331] ng/ml), bet ivakaftora $AUC_{0-\infty}$ bija apmēram divreiz lielāks (vidēji [\pm SN] 16 800 [6140] ng*h/ml). Simulācijas, lai prognozētu ivakaftora līdzsvara koncentrācijas iedarbību, parādīja, ka, samazinot devu no 150 mg ik pēc 12 stundām līdz 150 mg reizi dienā, pieaugušajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem līdzsvara koncentrācija C_{min} būs atbilstoša pieaugušo bez aknu darbības traucējumiem, kuri lietoja 150 mg ik pēc 12 h, līdzsvara koncentrācijai C_{min} . Pamatojoties uz šiem rezultātiem, pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicama pielāgota ārstēšana ar Kalydeco monoterapijā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smagu aknu darbības traucējumu (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 10–15) ietekme uz ivakaftora farmakokinētiku nav pētīta. Iedarbības pastiprināšanās apmērs šiem pacientiem nav zināms, taču paredzams, ka tas būs lielāks nekā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novērotais. Tāpēc Kalydeco lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama, izņemot, ja ieguvumi pārsniedz riskus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Uzskatāms, ka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi

Ivakaftora farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Farmakokinētikas pētījumā cilvēkiem novēroja minimālu ivakaftora un tā metabolītu elimināciju urīnā (tikai 6,6 % kopējās radioaktivitātes tika izvadīta ar urīnu). Niecīga daļa ivakaftora tika izvadīta ar urīnu nemainītā formā (mazāk nekā 0,01 % pēc vienreizējas iekšķīgas 500 mg devas).

Nav ieteikumu par devu pielāgošanu vieglu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā. Tomēr ieteicams ievērot piesardzību, ja ivakaftoru lieto pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par vai vienāds ar 30 ml/min) vai ar terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Rase

Atbilstoši grupas FK analīzei rase klīniski nozīmīgi neietekmēja ivakaftora FK baltās rases (n = 379) un ne baltās rases (n = 29) pacientiem.

Dzimums

Ivakaftora farmakokinētiskie rādītāji vīriešiem un sievietēm ir līdzīgi.

Gados vecāki cilvēki

Klīniskajos pētījumos par ivakaftora lietošanu monoterapijā nepiedalījās pietiekams skaits pacientu, kuri bija 65 gadus veci vai vecāki, lai noteiktu, vai viņu farmakokinētiskie rādītāji ir līdzīgi jaunāku pieaugušo rādītājiem.

Pediātriskā populācija

Ivakaftora paredzamā iedarbība atbilstoši 2. un 3. fāzes pētījumos novērotajai ivakaftora koncentrācijai, nosakot pēc populācijas farmakokinētikas rādītāju analīzes, pēc vecuma grupas apkopota 8. tabulā.

8. tabula. Ivakaftora vidējā (SN) iedarbība pēc vecuma grupas

Vecumgrupa	Deva	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
No 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem (≥ 5 kg)	25 mg ik pēc 12 h	371 (183)	6480 (2520)
No 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem (no 5 kg līdz < 7 kg)*	25 mg ik pēc 12 h	336	5410
No 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem (no 7 kg līdz < 14 kg)	50 mg ik pēc 12 h	508 (252)	9140 (4200)
No 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem (no 7 kg līdz < 14 kg)	50 mg ik pēc 12 h	440 (212)	9050 (3050)
No 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem (no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)	75 mg ik pēc 12 h	451 (125)	9600 (1800)
2–5 gadus veci (< 14 kg)	50 mg ik pēc 12 h	577 (317)	10 500 (4260)
2–5 gadus veci (no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)	75 mg ik pēc 12 h	629 (296)	11 300 (3820)
6–11 gadus veci [†] (no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)	75 mg ik pēc 12 h	641 (329)	10 760 (4470)
6–11 gadus veci [†] (≥ 25 kg)	150 mg ik pēc 12 h	958 (546)	15 300 (7340)
12–17 gadus veci	150 mg ik pēc 12 h	564 (242)	9240 (3420)
Pieaugušie (≥ 18 gadus veci)	150 mg ik pēc 12 h	701 (317)	10 700 (4100)

* Vērtības no datiem par vienu pacientu; standarta novirze nav ziņota.

[†] Iedarbība 6–11 gadus veciem indivīdiem ir prognoze, kuras pamatā ir simulācijas no populācijas farmakokinētikas modeļa, izmantojot šai vecumgrupai iegūtos datus.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Grūtniecība un fertilitāte

Ivakaftors tika saistīts ar nelielu sēklas pūslīšu svara samazināšanos, vispārējā fertilitātes indeksa un grūsnību skaita samazināšanos mātītēm, kas sapārotas ar ārstētiem tēviņiem, un *corpora lutea* (dzeltenu ķermeņu) un implantācijas vietu skaita nozīmīgu samazināšanos, un pēc tam metiena vidējā lieluma un dzīvotspējīgu embriju vidējā skaita metienā samazināšanos ārstētām mātītēm. Attiecībā uz fertilitātes atradēm deva, kas neizraisa novērojamas blakusparādības, (*No-Observed-Adverse-Effect-Level* – NOAEL) rada iedarbības līmeni, kas apmēram 4 reizes pārsniedz ivakaftora un tā metabolītu sistēmisko iedarbību, lietojot kā ivakaftora monoterapiju, pieaugušiem cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose* – MRHD). Grūsnām žurkām un trušiem novēroja, ka ivakaftors šķērso placentu.

Perinatālā un postnatālā attīstība

Ivakaftors samazināja izdzīvošanas un laktācijas rādītājus un izraisīja mazuļu ķermeņa masas samazināšanos. Attiecībā uz pēcnācēju dzīvotspēju un augšanu NOAEL rada iedarbības līmeni, kas apmēram 3 reizes pārsniedz ivakaftora un tā metabolītu sistēmisko iedarbību, lietojot kā ivakaftora monoterapiju, pieaugušiem cilvēkiem, lietojot MRHD.

Juvenilo dzīvnieku pētījumi

Apliecinājumi par kataraktas veidošanos tika konstatēti juvenilām žurkām, kam no 7. līdz 35. dienai pēc piedzimšanas ivakaftoru ievadīja devā, kas 0,22 reizes pārsniedz MRHD atbilstoši sistēmiskai ivakaftora un tā metabolītu iedarbībai, ja tas lietots kā ivakaftora monoterapija. Šī atrade nav tikusi novērota nedz embrijiem, kas iegūti no žurku mātītēm, tām ievadot ivakaftoru grūsnības 7.–17. dienā, nedz žurkulēniem, kas līdz 20. dienai pēc piedzimšanas saņēma ivakaftoru, barojoties ar pienu, nedz 7 nedēļas vecām žurkām, nedz arī 3,5–5 mēnešus veciem suņiem, kam ievadīja ivakaftoru. Šo atrāžu iespējamā nozīmība cilvēkam nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hipromelozes acetāta sukcināts
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Mannīts
Sukraloze
Nātrija laurilsulfāts (E487)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pierādīts, ka pēc sajaukšanas maisījums ir stabils vienu stundu.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Divasu orientācijas polietilēna tereftalāta/polietilēna/folijas/polietilēna (*BOPET/PE/Foil/PE*) paciņa.

Iepakojuma lielums ir 56 paciņas (satur 4 atsevišķus maciņus ar 14 paciņām katrā maciņā).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 23. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 28. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Lielbritānija (Ziemeļīrija)

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
<p>Ilgtermiņa efektivitātes pētījums, kurā salīdzina slimības progresēšanu bērniem ar CF, kam ir norādīta CFTR vārtu mutācija un kas Kalydeco terapijas sākumā ir vecumā no 2 gadiem līdz 5 gadiem, un slimības progresēšanu laiksakritīgā atbilstīgā grupā bērniem ar CF, kuri nekad nav ārstēti ar Kalydeco.</p>	<p>1. starpposma analīze: 2017. gada decembris 2. starpposma analīze: 2019. gada decembris 3. starpposma analīze: 2021. gada decembris Gala ziņojums: 2023. gada decembris</p>

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE BLISTERIM – 56 TABLEŠU IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 150 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kalydeco 150 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI – 56 TABLEŠU IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 150 mg tabletes
ivacaftorum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE BLISTERA PLĀKSNĪTĒM – 28 TABLEŠU IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 150 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

Lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt.

Ievietot mēlīti apakšā, lai aizvērtu

Atvērt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kalydeco 150 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTES – 28 TABLEŠU IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 150 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

Lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt.

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI – 28 TABLEŠU IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 150 mg tabletes
ivacaftorum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Vertex

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE BLISTERA PLĀKSNĪTĒM – 28 TABLEŠU IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 75 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

Lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt.

Ievietot mēlīti apakšā, lai aizvērtu

Atvērt

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kalydeco 75 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTES – 28 TABLEŠU IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 75 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

Lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt.

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI – 28 TABLEŠU IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 75 mg tabletes
ivacaftorum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Vertex

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 150 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kalydeco 150 mg tabletes

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 150 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 25 mg granulas paciņā
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra granulu paciņa satur 25 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

56 paciņas

4 atsevišķi maciņi ar 14 paciņām katrā maciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Lai atvērtu, pacelt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kalydeco 25 mg granulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

MACIŅŠ PACIŅĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 25 mg granulas paciņā
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra granulu paciņa satur 25 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

14 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidrums, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Vispirms jāizlieto visas 7 dienu devas, tikai tad jāatver jauns maciņš.

Rīts

Vakars

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/006

13. SĒRIJAS NUMURS

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅAS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kalydeco 25 mg granulas
ivacaftorum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 50 mg granulas paciņā
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra granulu paciņa satur 50 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

56 paciņas

4 atsevišķi maciņi ar 14 paciņām katrā maciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Lai atvērtu, pacelt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kalydeco 50 mg granulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

MACIŅŠ PACIŅĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 50 mg granulas paciņā
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra granulu paciņa satur 50 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

14 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidrums, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Vispirms jāizlieto visas 7 dienu devas, tikai tad jāatver jauns maciņš.

Rīts

Vakars

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/003

13. SĒRIJAS NUMURS

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅAS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kalydeco 50 mg granulas
ivacaftorum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 75 mg granulas paciņā
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra granulu paciņa satur 75 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

56 paciņas

4 atsevišķi maciņi ar 14 paciņām katrā maciņā

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīkstas pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Lai atvērtu, pacelt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kalydeco 75 mg granulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

MACIŅŠ PACIŅĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 75 mg granulas paciņā
ivacaftorum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra granulu paciņa satur 75 mg ivakaftora.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

14 paciņas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidrums, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Vispirms jāizlieto visas 7 dienu devas, tikai tad jāatver jauns maciņš.

Rīts

Vakars

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/12/782/004

13. SĒRIJAS NUMURS

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PACIŅAS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kalydeco 75 mg granulas
ivacaftorum
Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes *ivacaftorum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kalydeco un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kalydeco lietošanas
3. Kā lietot Kalydeco
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kalydeco
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kalydeco un kādam nolūkam tās lieto

Kalydeco satur aktīvo vielu ivakaftoru. Ivakaftors darbojas cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (CFTR) līmenī; tā ir olbaltumviela, kas šūnas virsmā veido kanālu, pa kuru ir iespējama daļiņu, piemēram, hlorīda, pārvietošanās iekšā šūnā un ārā no tās. *CFTR* gēna mutāciju dēļ (skatīt tālāk tekstā) hlorīda pārvietošanās cilvēkiem ar cistisko fibrozi (CF) ir mazāka. Ivakaftors noteiktām patoloģiskām *CFTR* olbaltumvielām palīdz biežāk atvērties, tādējādi uzlabojot hlorīda pārvietošanos iekšā šūnā un ārā no tās.

Kalydeco tabletes ir paredzētas:

- monoterapijā pacientiem no 6 gadu vecuma ar cistisko fibrozi (CF), kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg un kuriem ir *R117H CFTR* mutācija vai viena no šādām vārtu mutācijām *CFTR* gēnā: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vai *S549R*;
- kombinācijā ar tezakaftora/ivakaftora tabletēm 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF, kuriem ir divas *F508del* mutācijas *CFTR* gēnā (homozigota *F508del* mutācija) vai *F508del* mutācija un zināma otra mutācija, kas izraisa samazinātu *CFTR* proteīna daudzumu un/vai darbību (heterozigota *F508del* mutācija ar reziduālas funkcijas (RF) mutāciju). Ja Jums ir parakstīts Kalydeco lietošanai kopā ar tezakaftoru/ivakaftoru, izlasiet šo zāļu lietošanas instrukciju. Tā satur svarīgu informāciju par to, kā lietojamas abas šīs zāles.
- kombinācijā ar ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora tabletēm 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuriem ir CF, ar vismaz vienu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā. Ja Jums ir parakstīts Kalydeco lietošanai kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, izlasiet šo zāļu lietošanas instrukciju. Tā satur svarīgu informāciju par to, kā lietojamas abas šīs zāles.

2. Kas Jums jāzina pirms Kalydeco lietošanas

Nelietojiet Kalydeco šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ivakaftoru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kalydeco lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai iepriekš ir bijuši aknu darbības traucējumi. Ārstam, iespējams, būs jāpielāgo Jūsu deva.
- Dažiem cilvēkiem, kuri saņem Kalydeco (vienu pašu vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru), konstatēts paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs. Ja Jums ir kādi no šiem simptomiem, kas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes, nekavējoties pastāstiet to ārstam:
 - sāpes vai diskomforta sajūta labās pakrūtes (vēdera augšdaļas) rajonā;
 - ādas vai acu baltās daļas dzelte;
 - ēstgribas zudums;
 - slikta dūša vai vemšana;
 - tumšas krāsas urīns.

Pirms ārstēšanas un tās laikā, īpaši pirmajā gadā, ārsts Jums veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu aknas, jo īpaši tad, ja iepriekš Jūsu asinsanalīzes ir uzrādījušas augstu aknu enzīmu līmeni.

- Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai iepriekš ir bijuši nieru darbības traucējumi.
- Kalydeco (viens pats vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru) nav ieteicams, ja Jums transplantēts kāds orgāns.
- Konsultējieties ar ārstu, ja lietojat hormonālās kontracepcijas līdzekļus, piemēram, sievietei lieto kontracepcijas tabletes. Tas var nozīmēt, ka Kalydeco kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru lietošanas laikā Jums ir lielāka izsitumu rašanās iespējamība.
- Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar Kalydeco (vienu pašu vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru), novērota acs lēcas patoloģija (katarakta), kas neietekmēja redzi. Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts var veikt dažas acu pārbaudes.
- Kalydeco (viens pats vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru) jālieto tikai tad, ja Jums ir viena no *CFTR* gēna mutācijām, kas norādīta 1. punktā („Kas ir Kalydeco un kādam nolūkam tās lieto”).

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 4 mēnešu vecumam, jo nav zināms, vai ivakaftora lietošana šiem bērniem ir droša un efektīva.

Nedodiet šīs zāles kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru bērniem līdz 6 gadu vecumam vai kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru bērniem līdz 6 gadu vecumam, jo nav zināms, vai to lietošana viņiem ir droša un efektīva.

Citas zāles un Kalydeco

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles var ietekmēt Kalydeco iedarbību vai palielināt iespējamību, ka Jums attīstīsies blakusparādības. Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm. Ārsts var izlemt pielāgot Jums devu vai to, ka Jums nepieciešamas papildu pārbaudes.

- **Pretsēnišu zāles** (lieto sēnišu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, flukonazols, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols un vorikonazols.

- **Antibiotikas** (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, klaritromicīns, eritromicīns, rifabutīns, rifampicīns un telitromicīns.
- **Pretepilepsijas zāles** (lieto epilepsijas lēkmju jeb krampju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns.
- **Augu izcelsmes zāles.** Tās ir, piemēram, asinszāle (*Hypericum perforatum*).
- **Imūnsistēmas darbību nomācoši līdzekļi** (lieto pēc orgānu transplantācijas). Tie ir, piemēram, ciklosporīns, everolīms, sirolīms un takrolīms.
- **Sirds glikozīdi** (lieto dažu sirds slimību ārstēšanai). Tie ir, piemēram, digoksīns.
- **Antikoagulanti** (lieto asins recekļu veidošanās novēršanai). Tie ir, piemēram, varfarīns.
- **Zāles cukura diabēta ārstēšanai.** Tās ir, piemēram, glimepirīds un glipizīds.
- **Zāles asinsspiediena pazemināšanai.** Tās ir, piemēram, verapamils.

Kalydeco kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanās ar Kalydeco laikā izvairieties no pārtikas un dzērieniem, kas satur greipfrūtus, jo tie var pastiprināt Kalydeco blakusparādības, palielinot ivakaftora daudzumu Jūsu organismā.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Var būt labāk izvairīties no Kalydeco lietošanas grūtniecības laikā, ja iespējams; ārsts palīdzēs izlemt, kas ir labāk Jums un Jūsu bērnam.

Nav zināms, vai ivakaftors izdalās cilvēka pienā. Ja plānojat barot bērnu ar krūti, pirms Kalydeco lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts izlems, vai Jums ieteikt pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar ivakaftoru. Ārsts izvērtēs krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas Jums.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Kalydeco var izraisīt reiboni. Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiēt mehānismus.

Kalydeco satur laktozi un nātriju.

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Kalydeco satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Kalydeco

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam.

Ārsts noteiks Jums pareizās zāles un devu.

Ieteikumi par Kalydeco devām norādīti 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā deva

	No rīta	Vakarā
Kalydeco monoterapijā		
6 gadus veci un vecāki, ≥ 25 kg	Viena Kalydeco 150 mg tablete	Viena Kalydeco 150 mg tablete
Kalydeco kombinācijā ar tezakafтору/ivakafтору		
No 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem, < 30 kg	Viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete	Viena Kalydeco 75 mg tablete
No 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem, ≥ 30 kg	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete	Viena Kalydeco 150 mg tablete
12 gadus veci un vecāki	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete	Viena Kalydeco 150 mg tablete
Kalydeco kombinācijā ar ivakafтору/tezakafтору/eleksakafтору		
No 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem, < 30 kg	Divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes	Viena Kalydeco 75 mg tablete
No 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem, ≥ 30 kg	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	Viena Kalydeco 150 mg tablete
12 gadus veci un vecāki	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	Viena Kalydeco 150 mg tablete

Rīta un vakara devas lietot apmēram ar 12 stundu starplaiku kopā ar taukus saturošu uzturu.

Jums jāturpina lietot visas citas zāles, ko lietojat, ja vien ārsts neiesaka pārtraukt kādu zāļu lietošanu.

Ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi, iespējams, ka ārstam vajadzēs lietojamo tablešu devu samazināt, jo Jūsu aknas zāles neizvada tikpat ātri, kā tas notiek cilvēkiem, kam aknu darbība ir normāla.

Šīs zāles lieto iekšķīgi.

Tablete jānorij vesela. Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt. Lietojiet Kalydeco kopā ar taukus saturošu uzturu.

Ēdieni un uzkodas, kuru sastāvā ir tauki: ar sviestu vai eļļu pagatavotie vai tādi, kuru sastāvā ir olas. Citi ēdieni, kuru sastāvā ir tauki:

- siers, pilnpiens, pilnpiena produkti, jogurts, šokolāde;
- gaļa, treknas zivis;
- avokado, humuss, produkti no sojas (tofu);
- rieksti, uzturā lietojamas tāfelītes vai dzērieni, kuru sastāvā ir tauki.

Ja esat lietojis Kalydeco vairāk nekā noteikts

Jums var rasties blakusparādības, tostarp 4. punktā norādītās. Ja radušās blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu padomu. Ja iespējams, paņemiet līdzī zāles un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Kalydeco

Lietojiet izlaisto devu, ja kopš izlaistās devas lietošanas laika pagājušas mazāk par 6 stundām. Pretējā gadījumā gaidiet līdz nākamās devas parastajam iepļānotajam laikam. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Kalydeco

Lietojiet Kalydeco tik ilgi, cik ieteicis ārsts. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja ārsts nav licis to darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Sāpes kuņģī (vēderā) un paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs.

Aknu darbības traucējumu iespējamās pazīmes

Pacientiem, kuri lieto Kalydeco atsevišķi vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu līmeni asinīs, kas ir bieža parādība pacientiem ar CF.

Pacientiem ar smagu aknu slimību, kuri lieto Kalydeco kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, ziņots par aknu bojājumiem un aknu funkcijas pasliktināšanos. Aknu funkcijas pasliktināšanās var būt nopietna, un var būt nepieciešama aknu transplantācija.

Šādas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes:

- sāpes vai diskomforta sajūta labās pakrūtes (vēdera augšdaļas) rajonā;
- ādas vai acu baltās daļas dzelte;
- ēstgribas zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- tumšas krāsas urīns.

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties pastāstiet ārstam.**

Ļoti biežas blakusparādības (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Augšējo elpceļu infekcija (saaukstēšanās), tostarp iekaisis kakls un aizlikts deguns
- Galvassāpes
- Reibonis
- Caureja
- Sāpes kuņģī vai vēderā
- Baktēriju veida izmaiņas krēpu uzskatījumā
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aknu stresa pazīmes)
- Izsitumi

Biežas blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- Iesnas
- Sāpes ausī, nepatīkama sajūta ausī
- Zvanīšana ausī
- Apsārtums ausī

- Iekšējās auss bojājums (reibonis vai griešanās sajūta)
- Deguna blakusdobumu darbības traucējumi (aizlikti deguna blakusdobumi)
- Apsārtums rīklē
- Veidojumi krūšu dziedzeros
- Slikta dūša
- Gripa
- Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)
- Patoloģiska elpošana (elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana)
- Gāzu veidošanās (vēdera uzpūšanās)
- Plankumi (akne)
- Ādas nieze
- Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asins analīzes (muskuļaudu sairšanas pazīme)

Retākas blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

- Aizlikta auss
- Krūšu dziedzeru iekaisums
- Krūšu palielināšanās vīriešiem
- Krūšu galu izmaiņas vai sāpes
- Sēkšana
- Asinsspiediena paaugstināšanās

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ir līdzīgas pieaugušiem pacientiem novērotajām. Tomēr paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs biežāk konstatēts maziem bērniem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kalydeco

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera un pudeles etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kalydeco satur

Aktīvā viela ir ivakaftors.

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes

Katra 75 mg apvalkotā tablete satur 75 mg ivakaftora.

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes

Katra 150 mg apvalkotā tablete satur 150 mg ivakaftora.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, hipromelozes acetāta sukcināts, kroskarmelozes nātrija sāls, nātrija laurilsulfāts (E487), bezūdens koloidālais silīcija dioksīds un magnija stearāts;
- apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols (PEG 3350), talks, indigokarmīna alumīnija laka (E132) un karnaubas vasks;
- drukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520) un koncentrēts amonjaka šķīdums.

Skatīt 2. punkta beigās – Kalydeco satur laktozi un nātriju.

Kalydeco ārējais izskats un iepakojums

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes ir gaiši zilas kapsulas formas tabletes, 12,7 mm × 6,8 mm, ar melnas tintes uzrakstu „V 75” vienā pusē un gludas otrā pusē.

Ir pieejami šādi iepakojuma lielumi:

- blistera plāksnišu iepakojums ar 28 apvalkotajām tabletēm.

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes ir gaiši zilas kapsulas formas tabletes, 16,5 mm × 8,4 mm, ar melnas tintes uzrakstu „V 150” vienā pusē un gludas otrā pusē.

Ir pieejami šādi iepakojuma lielumi:

- blistera plāksnišu iepakojums ar 28 apvalkotajām tabletēm;
- blisteru iepakojums ar 56 apvalkotajām tabletēm;
- pudele ar 56 apvalkotajām tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Lielbritānija (Ziemeļīrija)

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Ρuh:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Kalydeco 25 mg granulas paciņā
Kalydeco 50 mg granulas paciņā
Kalydeco 75 mg granulas paciņā
ivacaftorum

Pirms Jūsu bērns sāk lietot šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet sava bērna ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar sava bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kalydeco un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jūsu bērns sāk lietot Kalydeco
3. Kā lietot Kalydeco
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kalydeco
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kalydeco un kādam nolūkam tās lieto

Kalydeco satur aktīvo vielu ivakaftoru. Ivakaftors darbojas cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (CFTR) līmenī; tā ir olbaltumviela, kas šūnas virsmā veido kanālu, pa kuru ir iespējama daļiņu, piemēram, hlorīda, pārvietošanās iekšā šūnā un ārā no tās. *CFTR* gēna mutāciju dēļ (skatīt tālāk tekstā) hlorīda pārvietošanās cilvēkiem ar cistisko fibrozi (CF) ir mazāka. Ivakaftors noteiktām patoloģiskām *CFTR* olbaltumvielām palīdz biežāk atvērties, tādējādi uzlabojot hlorīda pārvietošanos iekšā šūnā un ārā no tās.

Kalydeco granulas ir paredzētas mazuļu un bērnu ar cistisko fibrozi (CF) ārstēšanai no 4 mēnešu vecuma, kuru ķermeņa masa ir no 5 kg līdz mazāka par 25 kg un kuriem ir *R117H CFTR* mutācija vai viena no šādām vārtu mutācijām *CFTR* gēnā: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vai *S549R*.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jūsu bērns sāk lietot Kalydeco

Nelietojiet Kalydeco šādos gadījumos:

- ja bērnam ir alerģija pret ivakaftoru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jūsu bērns lieto Kalydeco, konsultējieties ar bērna ārstu.

- Konsultējieties ar bērna ārstu, ja Jūsu bērnam ir vai iepriekš ir bijuši aknu darbības traucējumi. Ārstam, iespējams, būs jāpielāgo Jūsu bērna deva.
- Dažiem cilvēkiem, kuri saņem Kalydeco, konstatēts paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs. Ja Jūsu bērnam ir kādi no šiem simptomiem, kas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes, nekavējoties pastāstiet to sava bērna ārstam:
 - sāpes vai diskomforta sajūta labās pakrūtes (vēdera augšdaļas) rajonā;
 - ādas vai acu baltās daļas dzelte;

- ēstgribas zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- tumšas krāsas urīns.

Pirms ārstēšanas un tās laikā, īpaši pirmajā gadā, ārsts bērnam veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu aknas, jo īpaši tad, ja iepriekš asinsanalīzes ir uzrādījušas augstu aknu enzīmu līmeni.

- Konsultējieties ar bērna ārstu, ja Jums ir teikts, ka Jūsu bērnam ir vai iepriekš ir bijuši nieru darbības traucējumi.
- Kalydeco nav ieteicams pacientiem, kam transplantēts kāds orgāns.
- Dažiem bērniem un pusaudžiem ārstēšanas laikā novērota acs lēcas patoloģija (katarakta), kas neietekmēja redzi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar ivakaftoru un tās laikā bērna ārsts var veikt dažas acu pārbaudes.

Bērni

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 4 mēnešu vecumam, jo nav zināms, vai ivakaftora lietošana šiem bērniem ir droša un efektīva.

Citas zāles un Kalydeco

Pastāstiet sava bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles var ietekmēt Kalydeco iedarbību vai palielināt iespējamību, ka Jūsu bērnam attīstīsies blakusparādības. Īpaši pastāstiet sava bērna ārstam, ja Jūsu bērns lieto kādas no tālāk norādītajām zālēm. Jūsu bērna ārsts var izlemt pielāgot Jūsu bērna devu vai to, vai Jūsu bērnam nepieciešamas papildu pārbaudes.

- **Pretsēnīšu zāles** (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, flukonazols, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols un vorikonazols.
- **Antibiotikas** (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, klaritromicīns, eritromicīns, rifabutīns, rifampicīns un telitromicīns.
- **Pretepilepsijas zāles** (lieto epilepsijas lēkmju jeb krampju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns.
- **Augu izcelsmes zāles.** Tās ir, piemēram, asinszāle (*Hypericum perforatum*).
- **Imūnsistēmas darbību nomācoši līdzekļi** (lieto pēc orgānu transplantācijas). Tie ir, piemēram, ciklosporīns, everolīms, sirolīms un takrolīms.
- **Sirds glikozīdi** (lieto dažu sirds slimību ārstēšanai). Tie ir, piemēram, digoksīns.
- **Antikoagulanti** (lieto asins recekļu veidošanās novēršanai). Tie ir, piemēram, varfarīns.
- **Zāles cukura diabēta ārstēšanai.** Tās ir, piemēram, glimepirīds un glipizīds.
- **Zāles asinsspiediena pazemināšanai.** Tās ir, piemēram, verapamils.

Kalydeco kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanās ar Kalydeco laikā izvairieties dot bērnam pārtiku un dzērienus, kas satur greipfrūtus, jo tie var pastiprināt Kalydeco blakusparādības, palielinot ivakaftora daudzumu Jūsu bērna organismā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Kalydeco lietošanas dēļ bērnam var parādīties reibonis. Ja Jūsu bērns jūt reiboni, ieteicams, lai bērns nedodas braucienā ar divriteni vai nedara neko tādu, kam vajadzīga maksimāla uzmanība.

Kalydeco satur laktozi un nātriju.

Ja Jūsu bērna ārsts ir teicis, ka Jūsu bērnam ir kāda cukura nepanesība, pirms bērns lieto šīs zāles, konsultējieties ar bērnu ārstu.

Kalydeco satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Kalydeco

Vienmēr šīs zāles savam bērnam dodiet tieši tā, kā bērna ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet bērna ārstam.

Bērna ārsts noteiks, kāda ir pareizā deva Jūsu bērnam. Jūsu bērnam jāturpina lietot visas citas zāles, ja vien bērna ārsts neiesaka pārtraukt kādu zāļu lietošanu.

Ieteikumi par Kalydeco devām norādīti 1. tabulā.

1. tabula. Ieteikumi par devām 4 mēnešus veciem un vecākiem bērniem

Vecums	Ķermeņa masa	Deva	Kopējā dienas deva
No 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem	5 kg un vairāk	Viena Kalydeco paciņa 25 mg granulu, ko lieto iekšķīgi ik pēc 12 stundām kopā ar taukus saturošu uzturu	50 mg
6 mēnešus veci un vecāki	No 5 kg līdz mazāk kā 7 kg	Viena Kalydeco paciņa 25 mg granulu, ko lieto iekšķīgi ik pēc 12 stundām kopā ar taukus saturošu uzturu	50 mg
	No 7 kg līdz mazāk kā 14 kg	Viena Kalydeco paciņa 50 mg granulu, ko lieto iekšķīgi ik pēc 12 stundām kopā ar taukus saturošu uzturu	100 mg
	No 14 kg līdz mazāk kā 25 kg	Viena Kalydeco paciņa 75 mg granulu, ko lieto iekšķīgi ik pēc 12 stundām kopā ar taukus saturošu uzturu	150 mg
	25 kg un vairāk	Lūdzam skatīt Kalydeco tablešu lietošanas instrukciju	

Ja Jūsu bērnam ir aknu darbības traucējumi, iespējams, ka bērna ārstam vajadzēs Kalydeco devu samazināt, jo Jūsu bērna aknas zāles neizvadīs tikpat ātri, kā tas notiek bērniem, kam aknu darbība ir normāla.

- **Vidēji smagi aknu darbības traucējumi bērniem no 6 mēnešu vecuma:** devu var samazināt līdz vienai pusei no iepriekšējā tabulā norādītās devas, kas ir viena paciņa vienreiz dienā.
- **Smagi aknu darbības traucējumi bērniem no 6 mēnešu vecuma:** lietošana nav ieteicama, taču bērna ārsts izlems, vai Jūsu bērnam ir piemēroti lietot šīs zāles, un šādā gadījumā deva (kā norādīts iepriekšējā tabulā) jāsamazina līdz vienai paciņai katru otro dienu.
- **Aknu darbības traucējumi bērniem vecumā no 4 mēnešiem līdz 6 mēnešiem:** lietošana nav ieteicama, taču bērna ārsts izlems, vai Jūsu bērnam ir piemēroti lietot šīs zāles un kāda deva Jūsu bērnam jālieto.

Kalydeco lieto iekšķīgi.

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Dodot Kalydeco bērnam:

- Granulu paciņa jāsatver tā, ka griešanas līnija ir augšpusē.
- Paciņa uzmanīgi jāsapurina, lai saturs sabirtu vienkopus.
- Paciņa jāatver, noplēšot vai nogriežot pa griešanas līniju.
- Viss paciņas saturs jāsamaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīkstas pārtikas vai šķidruma. Ēdienam vai šķidrumam jābūt istabas temperatūrā vai vēsākam. Vecumgrupai piemērota mīksta pārtika vai šķidrums var būt, piemēram, sablendēti augļi vai dārzeņi, jogurts, ābolu biezenis, ūdens, piens, mātes piens, mākslīgā piena maisījums zīdaiņiem vai sula.

- Maisījums uzreiz pēc samaisīšanas jānod bērnam. Ja tas nav iespējams, tad tas jānod tuvākās stundas laikā pēc samaisīšanas. Jāpārliecinās, ka viss maisījums nekavējoties tiek norīts.
- Tieši pirms vai tūlīt pēc devas norīšanas bērnam jāēd taukus saturošs ēdiens vai uzkoda (daži piemēri sniegti tālāk).

Ēdieni un uzkodas, kuru sastāvā ir tauki: ar sviestu vai eļļu pagatavotie vai tādi, kuru sastāvā ir olas. Citi ēdieni, kuru sastāvā ir tauki:

- siers, pilnpiens, pilnpiena produkti, jogurts, mātes piens, mākslīgā piena maisījums zīdaiņiem, šokolāde;
- gaļa, trekna zivis;
- avokado, humuss, produkti no sojas (tofu);
- rieksti, uzturā lietojamas tāfelītes vai dzērieni, kuru sastāvā ir tauki.

Ja bērns lietojis vairāk Kalydeco nekā viņam/ viņai noteikts

Bērnam var rasties blakusparādības, tostarp 4. punktā norādītās. Ja radušās blakusparādības, konsultējieties ar bērna ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu padomu. Ja iespējams, paņemiet līdz bērna zāles un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis iedot bērnam Kalydeco

Dodiet bērnam izlaisto devu, ja kopš izlaistās devas lietošanas laika pagājušas mazāk par 6 stundām. Pretējā gadījumā gaidiet līdz nākamās devas parastajam ieplānotajam laikam. Nedodiet bērnam dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat savam bērnam dot Kalydeco

Dodiet bērnam Kalydeco tik ilgi, cik ieteicis ārsts. Nepārtrauciet zāļu došanu, ja bērna ārsts nav licis to darīt. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet sava bērna ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Sāpes kuņģī (vēderā) un paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs.

Aknu darbības traucējumu iespējamās pazīmes

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs ir bieža parādība pacientiem ar CF. Šādas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes:

- sāpes vai diskomforta sajūta labās pakrūtes (vēdera augšdaļas) rajonā;
- ādas vai acu baltās daļas dzelte;
- ēstgribas zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- tumšas krāsas urīns.

Ja bērnam parādās kas tāds, nekavējoties pastāstiet bērna ārstam.

Ļoti biežas blakusparādības (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Augšējo elpceļu infekcija (saaukstēšanās), tostarp iekaisis kakls un aizlikts deguns
- Galvassāpes
- Reibonis
- Caureja
- Sāpes kuņģī vai vēderā

- Baktēriju veida izmaiņas krēpu uzskējumā
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aknu stresa pazīmes)
- Izsitumi

Biežas blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- Iesnas
- Sāpes ausī, nepatīkama sajūta ausī
- Zvanīšana ausī
- Apsārtums ausī
- Iekšējās auss bojājums (reibonis vai griešanās sajūta)
- Aizlikti deguna blakusdobumi
- Apsārtums rīklē
- Veidojumi krūšu dziedzeros

Retākas blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

- Aizlikta auss
- Krūšu dziedzeru iekaisums
- Krūšu palielināšanās vīriešiem
- Krūšu galu izmaiņas vai sāpes

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ir līdzīgas pieaugušiem pacientiem novērotajām. Tomēr paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs biežāk konstatēts maziem bērniem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar sava bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kalydeco

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, maciņa un paciņas etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pierādīts, ka pēc sajaukšanas maisījums ir stabils vienu stundu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kalydeco satur

Kalydeco 25 mg granulas paciņā:

aktīvā viela ir ivakaftors. Katra paciņa satur 25 mg ivakaftora.

Kalydeco 50 mg granulas paciņā:

aktīvā viela ir ivakaftors. Katra paciņa satur 50 mg ivakaftora.

Kalydeco 75 mg granulas paciņā:

aktīvā viela ir ivakaftors. Katra paciņa satur 75 mg ivakaftora.

Citas sastāvdaļas ir: bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromelozes acetāta sukcināts, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, mannīts, sukraloze un nātrija laurilsulfāts (E487).

Skatīt 2. punkta beigās – Kalydeco satur laktozi un nātriju.

Kalydeco ārējais izskats un iepakojums

Kalydeco 25 mg granulas paciņā ir baltas līdz pelēkbaltas granulas.

Kalydeco 50 mg granulas paciņā ir baltas līdz pelēkbaltas granulas.

Kalydeco 75 mg granulas paciņā ir baltas līdz pelēkbaltas granulas.

Granulas ir fasētas paciņās.

- Iepakojuma lielums ir 56 paciņas (satur 4 atsevišķus maciņus ar 14 paciņām katrā maciņā)

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Lielbritānija (Ziemeļīrija)

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Tél/Tel/Тел/Τηf/Σίμι/Τηλ/Рuh:

+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη

Εταιρία

Τηλ: +30 (211) 2120535

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

Italia

Vertex Pharmaceuticals

(Italy) S.r.l.

Tel: +39 0697794000

Ši lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.