

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety
Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 83,6 mg monohydrátu laktózy.

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 167,2 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety

Bledomodré filmom obalené tablety kapsulovitého tvaru, potlačené čiernym atramentom „V 75“ na jednej strane a bez potlače na druhej strane (12,7 mm × 6,8 mm upraveného tabletovitého tvaru).

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety

Bledomodré filmom obalené tablety kapsulovitého tvaru, potlačené čiernym atramentom „V 150“ na jednej strane a bez potlače na druhej strane (16,5 mm × 8,4 mm upraveného tabletovitého tvaru).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kalydeco tablety sú indikované:

- Ako monoterapia na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, s hmotnosťou 25 kg alebo viac, s cystickou fibrózou (*cystic fibrosis*, CF), ktorí majú mutáciu *R117H* génu *CFTR* alebo jednu z nasledujúcich mutácií vrátkovania (trieda III) génu pre transmembránový regulátor vodivosti pri cystickej fibróze (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R* (pozri časti 4.4 a 5.1).
- V kombinovanom režime s tabletami tezakaftoru/ivakaftoru na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, s cystickou fibrózou (CF), ktorí sú

homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo sú heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a nesú jednu z nasledujúcich mutácií génu *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G*, a *3849+10kbC→T*.

- V kombinovanom režime s tabletami ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* génu *CFTR* (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Kalydeco majú predpisovať len lekári so skúsenosťami s liečbou cystickej fibrózy. Ak genotyp pacienta nie je známy, má sa pred začatím liečby pomocou genotypizácie presnou a validovanou metódou potvrdiť prítomnosť indikovanej mutácie génu *CFTR* (pozri časť 4.1). Fáza poly-T variantu identifikovaná mutáciou *R117H* sa má stanoviť v súlade s miestnymi klinickými odporúčaniami.

Dávkovanie

Dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 6 rokov a starším sa majú podávať dávky, ako je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie

	Ráno	Večer
Ivakaftor ako monoterapia		
6 rokov a starší, ≥ 25 kg	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg
Ivakaftor v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom		
6 rokov až < 12 rokov, < 30 kg	Jedna tableta tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg	Jedna tableta ivakaftoru 75 mg
6 rokov až < 12 rokov, ≥ 30 kg	Jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg
12 rokov a starší	Jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg
Ivakaftor v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom		
6 rokov až < 12 rokov, < 30 kg	Dve tablety ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg	Jedna tableta ivakaftoru 75 mg
6 rokov až < 12 rokov, ≥ 30 kg	Dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg
12 rokov a starší	Dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg

Ranná a večerná dávka sa majú užívať s odstupom približne 12 hodín, s jedlom obsahujúcim tuky (pozri Spôsob podávania).

Vynechaná dávka

Ak od vynechanej ranej alebo večernej dávky uplynulo 6 hodín alebo kratší čas, pacient má byť poučený, aby dávku užil čo najskôr a ďalšiu dávku užil v riadne plánovanom čase. Ak od času obvyklého užitia uplynulo viac ako 6 hodín, pacient má byť poučený, aby počkal až do času ďalšej plánovanej dávky.

Pacienti, ktorí užívajú Kalydeco v kombinovanom režime, majú byť poučení, aby neužívali v rovnakom čase viac ako jednu dávku ktoréhokoľvek lieku.

Súbežné používanie inhibítorov CYP3A

Pri súbežnom podávaní monoterapie alebo kombinovaného režimu s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A sa má dávka znížiť (odporúčanú dávku pozri v tabuľke 2). Dávkovacie intervaly sa majú upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 4.5).

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie pri súbežnom použití so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A

	Stredne silné inhibítory CYP3A	Silné inhibítory CYP3A
Ivakaftor ako monoterapia		
6 rokov a starší, ≥ 25 kg	Ráno jedna tableta ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky.	Ráno jedna tableta ivakaftoru 150 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni Bez večernej dávky.
Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom		
6 rokov až < 12 rokov, < 30 kg	Každé ráno striedať: - prvý deň jednu tabletu tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg - ďalší deň jednu tabletu ivakaftoru 75 mg Pokračovať v striedaní tabliet každý deň. Bez večernej dávky.	Ráno jedna tableta tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni. Bez večernej dávky.
6 rokov až < 12 rokov, ≥ 30 kg	Každé ráno striedať: - prvý deň jedenkrát denne jednu tabletu tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg - ďalší deň jednu tabletu ivakaftoru 150 mg Pokračovať v striedaní tabliet každý deň. Bez večernej dávky.	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni. Bez večernej dávky.
12 rokov a starší	Každé ráno striedať: - jeden deň jednu tabletu tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg - ďalší deň jednu tabletu ivakaftoru 150 mg Pokračovať v striedaní tabliet každý deň. Bez večernej dávky.	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni. Bez večernej dávky.
Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom		
6 rokov až < 12 rokov, < 30 kg	Každé ráno striedať: - jeden deň dve tablety ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg - ďalší deň jednu tabletu ivakaftoru 75 mg Pokračovať v striedaní tabliet každý deň. Bez večernej dávky.	Ráno dve tablety ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni. Bez večernej dávky.
6 rokov až < 12 rokov, ≥ 30 kg	Každé ráno striedať: - jeden deň dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg - ďalší deň jednu tabletu ivakaftoru 150 mg Pokračovať v striedaní tabliet každý deň.	Ráno dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni. Bez večernej dávky.

	Bez večernej dávky.	
12 rokov a starší	Každé ráno striedať: - jeden deň dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/ elexakaftoru 100 mg - ďalší deň jednu tabletu ivakaftoru 150 mg Pokračovať v striedaní tabliet každý deň. Bez večernej dávky.	Ráno dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/ elexakaftoru 100 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni. Bez večernej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

K dispozícii sú iba veľmi limitované údaje u starších pacientov liečených ivakaftorom (podávaným v monoterapii alebo v kombinovanom režime). Úprava dávky zvlášť pre pacientov v tejto populácii je nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Opatrnosť sa odporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu je menší alebo rovný 30 ml/min) alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) nie je potrebná žiadna úprava dávky ivakaftoru v monoterapii alebo v kombinovanom režime.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa má dávka ivakaftoru v monoterapii znížiť na 150 mg jedenkrát denne.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) sa má dávka ivakaftoru v monoterapii znížiť na 150 mg každý druhý deň alebo menej často.

Odporúčané dávkovanie pre použitie v rámci večernej dávky v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom pozri v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Odporúčané dávkovanie u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene

	Stredne ťažká (Childova-Pughova trieda B)	Ťažká (Childova-Pughova trieda C)
Ivakaftor ako monoterapia		
6 rokov a starší, ≥ 25 kg	Ráno jedna tableta ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky.	Použitie sa neodporúča, pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije: jedna tableta ivakaftoru 150 mg každý druhý deň alebo menej často. Interval dávkovania sa má upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky.

	Stredne ťažká (Childova-Pughova trieda B)	Ťažká (Childova-Pughova trieda C)
Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom		
6 rokov až < 12 rokov, < 30 kg	Ráno jedna tableta tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky.	Použitie sa neodporúča, pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije: ráno jedna tableta tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg jedenkrát denne alebo menej často. Interval dávkovania sa má upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky.
6 rokov až < 12 rokov, ≥ 30 kg	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky.	Použitie sa neodporúča, pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije: ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne alebo menej často. Interval dávkovania sa má upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky.
12 rokov a starší	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky.	Použitie sa neodporúča, pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije: ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne alebo menej často. Interval dávkovania sa má upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky.
Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom		
6 rokov až < 12 rokov, < 30 kg	Použitie sa neodporúča. Použitie sa má zvažovať jedine pri jednoznačnej zdravotnej potrebe a keď očakávané prínosy prevážia riziká. Ak sa použije: každý deň striedať dve tablety ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg s jednou tabletou ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg. Bez večernej dávky.	Nemá sa používať.

	Stredne ťažká (Childova-Pughova trieda B)	Ťažká (Childova-Pughova trieda C)
6 rokov až < 12 rokov, ≥ 30 kg	<p>Použitie sa neodporúča. Použitie sa má zvážiť jedine pri jednoznačnej zdravotnej potrebe a keď očakávané prínosy prevážia riziká.</p> <p>Ak sa použije: každý deň striedať dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg s jednou tabletou ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg.</p> <p>Bez večernej dávky.</p>	Nemá sa používať.
12 rokov a starší	<p>Použitie sa neodporúča. Použitie sa má zvážiť jedine pri jednoznačnej zdravotnej potrebe a keď očakávané prínosy prevážia riziká.*</p> <p>Ak sa použije: každý deň striedať dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg s jednou tabletou ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg.</p> <p>Bez večernej dávky.</p>	Nemá sa používať.*

* Pozri časti 4.4 a 4.8

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ivakaftoru ako monoterapie neboli stanovené u detí mladších ako 4 mesiace, ani v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom u detí mladších ako 6 rokov, ako aj v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom u detí mladších ako 6 rokov. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

U pacientov mladších ako 6 rokov s mutáciou *R117H* génu *CFTR* sú dostupné obmedzené údaje. Dostupné údaje u pacientov vo veku 6 rokov a starších sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pacienti majú byť poučení, aby tablety prehltali celé. Tablety sa pred prehltnutím nesmú žuvať, drviť ani lámať, pretože v súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje podporujúce iný spôsob podávania.

Tablety ivakaftoru sa majú užívať s jedlom obsahujúcim tuky.

Počas liečby je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Do štúdií 1, 2, 5 a 6 boli zaradení len pacienti s CF, ktorí mali mutáciu vrátkovania (trieda III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R*, mutáciu *G970R* alebo mutáciu *R117H* minimálne jednej alely génu *CFTR* (pozri časť 5.1).

V štúdií 5 boli zahrnutí štyria pacienti s mutáciou *G970R*. U troch zo štyroch pacientov bola zmena v teste koncentrácie chloridov v pote < 5 mmol/l a táto skupina nepreukázala klinicky relevantné zlepšenie FEV₁ po 8 týždňoch liečby. Klinickú účinnosť u pacientov s mutáciou *G970R* génu *CFTR* nebolo možné stanoviť (pozri časť 5.1).

Výsledky účinnosti zo štúdie fázy 2 u pacientov s CF, ktorí sú homozygotní pre mutáciu *F508del* génu *CFTR*, nepreukázali žiadny štatisticky významný rozdiel vo FEV₁ počas 16 týždňov liečby ivakaftorom v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1). Preto sa používanie ivakaftoru v monoterapii u týchto pacientov neodporúča.

Menej dôkazov pozitívneho účinku sa v štúdií 6 preukázalo u pacientov s mutáciou *R117H-7T* spojenou s menej závažným ochorením v štúdií 6 (pozri časť 5.1).

Ivakaftor sa v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom nemá predpisovať pacientom s CF, ktorí sú heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a nesú druhú mutáciu *CFTR*, ktorá nie je uvedená v časti 4.1.

Zvýšené hladiny transamináz a poškodenie pečene

U pacienta s cirhózou a portálnou hypertenziou bolo pri užívaní ivakaftoru v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom hlásené zlyhanie pečene, ktoré viedlo k transplantácii pečene. Používajte s opatnosťou u pacientov s už existujúcim pokročilým ochorením pečene (napr. cirhózou, portálnou hypertenziou) a iba v prípade, ak sa očakáva, že prínosy prevážia riziká. Ak sa u týchto pacientov použije, pacienti majú byť po začatí liečby starostlivo sledovaní (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Stredne zvýšené hladiny transamináz (alanínaminotransferáza [ALT] alebo aspartátaminotransferáza [AST]) sú bežné u osôb s CF. Zvýšené hladiny transamináz sa pozorovali u niektorých pacientov liečených ivakaftorom v monoterapii a v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom. U pacientov, ktorí užívali ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, boli zvýšené hladiny transamináz niekedy spojené so súčasným zvýšením hladiny celkového bilirubínu. Preto sa odporúča zhodnotiť hladiny transamináz (ALT a AST) a celkového bilirubínu u všetkých pacientov pred začatím liečby ivakaftorom, každé 3 mesiace počas prvého roku liečby a potom jedenkrát ročne. Častejšie sledovanie testov funkcie pečene sa má zväziť u všetkých pacientov s anamnézou ochorenia pečene alebo zvýšenia transamináz. V prípade významného zvýšenia hladiny transamináz (napr. pacienti s ALT alebo AST $> 5 \times$ horná hranica normy (*the upper limit of normal*, ULN), alebo ALT alebo AST $> 3 \times$ ULN s bilirubínom $> 2 \times$ ULN), sa má liečba prerušiť a laboratórne sledovanie má pokračovať až do úpravy do normálnych hodnôt. Po úprave zvýšenia hladín transamináz sa majú zväziť prínosy a riziká obnovenia liečby (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Používanie ivakaftoru, buď ako monoterapia alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom, sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, pokiaľ očakávané prínosy liečby neprevýšia riziká. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nemajú liečiť ivakaftorom v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom (pozri tabuľku 3 a časti 4.2 a 5.2).

Pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa používanie ivakaftoru v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom neodporúča. Liečba sa má zväziť jedine pri

jednoznačnej zdravotnej potrebe a keď očakávané prínosy prevážia riziká. Ak sa použije, má sa používať s opatnosťou v zníženej dávke (pozri tabuľku 3 a časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Počas používania ivakaftoru, buď v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu, sa odporúča opatnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti po transplantácii orgánov

Ivakaftor, buď ako monoterapia alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, sa neskúmal u pacientov s CF, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov. Preto sa používanie u pacientov po transplantácii neodporúča. Pre interakcie s cyklosporínom alebo takrolimom, pozri časť 4.5.

Prípady vyrážky

Incidencia prípadov vyrážky pri užívaní ivakaftoru v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom bola vyššia u žien ako u mužov, najmä u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu. Pri výskyte vyrážky sa nedá vylúčiť úloha hormonálnej antikoncepcie. U pacientok užívajúcich hormonálnu antikoncepciu, u ktorých sa vyvinie vyrážka, je potrebné zvážiť prerušenie liečby ivakaftorom v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a hormonálnej antikoncepcie. Po ústupe vyrážky sa má zvážiť, či je vhodné obnovenie liečby ivakaftorom v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, bez hormonálnej antikoncepcie. Ak sa vyrážka nevráti, je možné zvážiť obnovenie užívania hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8).

Liekové interakcie

Induktory CYP3A

Pri súbežnom používaní induktorov CYP3A je expozícia ivakaftoru významne znížená a predpokladajú sa znížené expozície elexakaftoru a tezakaftoru, čo môže mať potenciálne za následok stratu účinnosti ivakaftoru, preto sa súbežné používanie ivakaftoru (v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) so silnými induktormi CYP3A neodporúča (pozri časť 4.5).

Inhibitory CYP3A

Expozície ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru sú pri súbežnom používaní silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A zvýšené. Dávka ivakaftoru (v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) sa musí upraviť pri súbežnom používaní so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (pozri tabuľku 2 a časti 4.2 a 4.5).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov liečených ivakaftorom a režimami obsahujúcimi ivakaftor, boli hlásené prípady nekongenitálneho zakalenia šošovky/katarákt bez vplyvu na zrak. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako užívanie kortikosteroidov a expozícia žiareniu), možné riziko pripisované liečbe ivakaftorom sa nedá vylúčiť. U pediatrických pacientov, ktorí začali liečbu ivakaftorom, buď v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, sú odporúčané základné a následné oftalmologické vyšetrenia (pozri časť 5.3).

Obsah laktózy

Kalydeco obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ivakaftor je substrátom CYP3A4 a CYP3A5. Je slabým inhibítorom CYP3A a P-gp a potenciálnym inhibítorom CYP2C9. *In vitro* štúdie preukázali, že ivakaftor nie je substrátom pre P-gp.

Lieky ovplyvňujúce farmakokinetiku ivakaftoru

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie ivakaftoru s rifampicínom, silným induktorom CYP3A, znížilo expozíciu ivakaftoru (AUC) o 89 % a znížilo expozíciu hydroxymetylivakaftoru (M1) v menšej miere ako expozíciu ivakaftoru. Súbežné podávanie ivakaftoru (ako monoterapie alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) so silnými induktormi CYP3A, ako je rifampicín, rifabutín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní ivakaftoru (ako monoterapie alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) so stredne silnými alebo slabými induktormi CYP3A nie je odporúčaná úprava dávky.

Inhibítory CYP3A

Ivakaftor je citlivý substrát CYP3A. Súbežné podávanie s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo expozíciu ivakaftoru (meranú ako plocha pod krivkou [AUC]) 8,5-násobne a zvýšilo expozíciu M1 v menšej miere ako expozíciu ivakaftoru. Pre súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A, ako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycín a klaritromycín, sa odporúča zníženie dávky ivakaftoru (ako monoterapie alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) (pozri tabuľku 2 a časti 4.2 a 4.4).

Súbežné podávanie s flukonazolom, stredne silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo expozíciu ivakaftoru 3-násobne a zvýšilo expozíciu M1 v menšej miere ako expozíciu ivakaftoru. Pre pacientov užívajúcich súbežne stredne silné inhibítory CYP3A, ako je flukonazol, erytromycín a verapamil, sa odporúča zníženie dávky ivakaftoru (ako monoterapie alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) (pozri tabuľku 2 a časti 4.2 a 4.4).

Súbežné podávanie ivakaftoru s grapefruitovým džúsom, ktorý obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré stredne silno inhibujú CYP3A, môže zvýšiť expozíciu ivakaftoru. Počas liečby ivakaftorom (ako monoterapie alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom, ktoré obsahujú grapefruit (pozri časť 4.2).

Potenciál ivakaftoru reagovať s transportérmi

In vitro štúdie preukázali, že ivakaftor nie je substrátom pre OATP1B1 ani OATP1B3. Ivakaftor a jeho metabolity sú *in vitro* substrátmi BCRP. Vzhľadom na jeho vysokú vnútornú priepustnosť

a nízku pravdepodobnosť neporušeného vylúčenia, sa pri súbežnom podávaní inhibítorov BCRP nepredpokladá zmena expozície ivakaftoru a M1–IVA, pričom žiadne potenciálne zmeny v expozícii M6–IVA by nemali byť klinicky relevantné.

Ciprofloxacín

Súbežné podávanie ciprofloxacínu s ivakaftorom neovplyvňovalo expozíciu ivakaftoru. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania, ak je ivakaftor (ako monoterapia alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) podávaný súbežne s ciprofloxacínom.

Lieky ovplyvňované ivakaftorom

Podanie ivakaftoru môže zvýšiť systémovú expozíciu liekov, ktoré sú citlivými substrátmi CYP2C9 a/alebo P-gp a/alebo CYP3A, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie.

Substráty CYP2C9

Ivakaftor môže inhibovať CYP2C9. Preto sa počas súbežného podávania ivakaftoru (ako monoterapie alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) s warfarínom odporúča sledovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (*international normalised ratio*, INR). Ďalšie lieky, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu expozície, zahŕňajú glimepirid a glipizid; tieto lieky sa majú používať s opatnosťou.

Digoxín a iné substráty P-gp

Súbežné podávanie s digoxínom, citlivým substrátom P-gp, zvýšilo expozíciu digoxínu 1,3-násobne, čo zodpovedá slabej inhibícii P-gp ivakaftorom. Podávanie ivakaftoru (ako monoterapie alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) môže zvýšiť systémovú expozíciu liekov, ktoré sú citlivými substrátmi P-gp, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Pri súbežnom podávaní Kalydeca s digoxínom alebo inými substrátmi P-gp s úzkym terapeutickým indexom, ako sú cyklosporín, everolimus, sirolimus alebo takrolimus, sa má postupovať opatrne s primeraným sledovaním.

Substráty CYP3A

Súbežné podávanie s (perorálnym) midazolamom, citlivým substrátom CYP3A, zvýšilo expozíciu midazolamu 1,5-násobne, čo zodpovedá slabej inhibícii CYP3A ivakaftorom. Pri súbežnom podávaní s ivakaftorom (ako monoterapie alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania substrátov CYP3A, ako sú midazolam, alprazolam, diazepam alebo triazolam.

Hormonálna antikoncepcia

Ivakaftor (ako monoterapia alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) sa skúmal s perorálnymi kontraceptívami obsahujúcimi estrogén/progesterón a zistilo sa, že nemá žiadny významný vplyv na expozíciu perorálneho kontraceptíva. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnych kontraceptív.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití ivakaftoru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu ivakaftoru počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ivakaftor a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie ivakaftoru do mlieka laktujúcich samíc potkanov. Z toho dôvodu riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu ivakaftorom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve ivakaftoru na fertilitu u ľudí. Ivakaftor mal vplyv na fertilitu u potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ivakaftor má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ivakaftor môže spôsobiť závraty (pozri časť 4.8) a preto pacienti, u ktorých sa objavili závraty, majú byť poučení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ príznaky neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov vo veku 6 rokov alebo starších užívajúcich ivakaftor, sú bolesť hlavy (23,9 %), orofaryngeálna bolesť (22,0 %), infekcie horných dýchacích ciest (22,0 %), kongescia nosa (20,2 %), bolesť brucha (15,6 %), nazofaryngitída (14,7 %), hnačka (12,8 %), závrat (9,2 %), vyrážka (12,8 %) a baktérie v spúte (12,8 %). Zvýšenie hladín transamináz nastalo u 12,8 % pacientov liečených ivakaftorom oproti 11,5 % pacientov liečených placebom.

U pacientov od 2 do menej ako 6 rokov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami kongescia nosa (26,5 %), infekcie horných dýchacích ciest (23,5 %), zvýšenie hladín transamináz (14,7 %), vyrážka (11,8 %) a baktérie v spúte (11,8 %).

Závažné nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov užívajúcich ivakaftor, zahŕňali bolesť brucha a zvýšenie hladín transamináz (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované u ivakaftoru v monoterapii v klinických štúdiách (placebom kontrolované a nekontrolované štúdie), v ktorých bola dĺžka expozície ivakaftoru od 16 týždňov do 144 týždňov. Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri liečbe ivakaftorom v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom a/alebo v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom sú tiež uvedené v tabuľke 4. Frekvencie nežiaducich reakcií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky prezentované v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest	veľmi časté
	nazofaryngitída	veľmi časté
	chrípka [†]	časté
	rinitída	časté
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia [†]	časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	veľmi časté
	závraty	veľmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	bolesť ucha	časté
	nepríjemný pocit v uchu	časté
	tinnitus	časté
	hyperémia tympanickej membrány	časté
	vestibulárna porucha	časté
	kongescia ucha	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	orofaryngeálna bolesť	veľmi časté
	kongescia nosa	veľmi časté
	abnormálne dýchanie [†]	časté
	výtok z nosa [†]	časté
	kongescia sínusov	časté
	faryngeálny erytém	časté
	sipot [†]	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	veľmi časté
	hnačka	veľmi časté
	bolesť v hornej časti brucha [†]	časté
	flatulencia [†]	časté
	nauzea*	časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšenie hladín transamináz	veľmi časté
	zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy [†]	časté
	zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy [†]	časté
	poškodenie pečene [^]	neznáme
	zvýšenie hladiny celkového bilirubínu [^]	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	veľmi časté
	akné [†]	časté
	pruritus [†]	časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	hrčka v prsníku	časté
	zápal prsníka	menej časté
	gynekomastia	menej časté
	porucha bradavky	menej časté
	bolesť bradavky	menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	baktérie v spúte	veľmi časté
	zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi [†]	časté
	zvýšenie krvného tlaku [†]	menej časté

* Nežiaduca reakcia a frekvencia hlásená v klinických štúdiách s ivakaftorom v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom.

† Nežiaduca reakcia a frekvencia hlásená v klinických štúdiách s ivakaftorom v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

^ Poškodenie pečene (zvýšenie hladín ALT, AST a celkového bilirubínu) hlásené z údajov po uvedení lieku na trh pre ivakaftor v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom. Zahrnuté je aj zlyhanie pečene vedúce k transplantácii u pacienta s už existujúcou cirhózou a portálnou hypertenziou. Frekvencia sa nedá z dostupných údajov odhadnúť.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenia hladín transamináz

Počas 48 týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdií 1 a 2 s ivakaftorom v monoterapii u pacientov vo veku 6 rokov a starších bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 , > 5 alebo $> 3 \times \text{ULN}$ 3,7 %, 3,7 % a 8,3 % u pacientov liečených ivakaftorom a 1,0 %, 1,9 % a 8,7 % u pacientov liečených placebom, v uvedenom poradí. Dvaja pacienti, jeden na placebo a jeden na ivakaftore, natrvalo ukončili liečbu z dôvodu zvýšených hladín transamináz, v oboch prípadoch boli $> 8 \times \text{ULN}$. U žiadneho pacienta liečeného ivakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz $> 3 \times \text{ULN}$ súvisiace so zvýšeným celkovým bilirubínom $> 1,5 \times \text{ULN}$. U pacientov liečených ivakaftorom väčšina zvýšení hladín transamináz až do $5 \times \text{ULN}$ ustúpila bez prerušenia liečby. U väčšiny pacientov bolo podávanie ivakaftoru prerušené pri zvýšení hladín transamináz $> 5 \times \text{ULN}$. Vo všetkých prípadoch, pri ktorých bolo podávanie prerušené kvôli zvýšeným hladinám transamináz a následne obnovené, bolo možné dávkovanie ivakaftoru úspešne obnoviť (pozri časť 4.4).

Počas placebom kontrolovaných štúdií fázy 3 (až 24 týždňov) s tezakaftorom/ivakaftorom bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 , > 5 alebo $> 3 \times \text{ULN}$ 0,2 %, 1,0 %, a 3,4 % u pacientov liečených tezakaftorom/ivakaftorom a 0,4 %, 1,0 % a 3,4 % u pacientov liečených placebom. Jeden pacient (0,2 %) liečený tezakaftorom/ivakaftorom a 2 pacienti (0,4 %) liečení placebom natrvalo ukončili liečbu z dôvodu zvýšených hladín transamináz. U žiadneho pacienta liečeného tezakaftorom/ivakaftorom nedošlo k zvýšeniu hladín transamináz $> 3 \times \text{ULN}$ spojenému so zvýšením hladiny bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$.

Počas 24-týždňovej placebom kontrolovanej štúdie fázy 3 s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom boli tieto hodnoty 1,5 %, 2,5 %, a 7,9 % u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 1,0 %, 1,5 % a 5,5 % u pacientov liečených placebom. Incidencia nežiaducich reakcií zvýšení transamináz bola 10,9 % u pacientov liečených ivakaftorom v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 4,0 % u pacientov liečených placebom. Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady ukončenia liečby kvôli zvýšeným hladinám aminotransferáz (pozri časť 4.4).

Prípady vyrážky

Pri použití ivakaftoru v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom boli pozorované prípady vyrážky, ktoré boli vo všeobecnosti mierne až stredne závažné a vyskytovali sa častejšie u žien (16,3 %) a u pacientok užívajúcich hormonálnu antikoncepciu (20,5 %). Pozri časť 4.4.

Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy

U pacientov liečených ivakaftorom v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom boli pozorované zvýšenia kreatínfosfokinázy, ktoré boli vo všeobecnosti prechodné a asymptomatické a nevedli k ukončeniu liečby.

Zvýšený krvný tlak

U pacientov liečených ivakaftorom v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom bol pozorovaný vzostup priemerného systolického a diastolického krvného tlaku od východiskovej hodnoty 3,5 mmHg a 1,9 mmHg, v uvedenom poradí.

Pediatrická populácia

Bezpečnostné údaje ivakaftoru ako monoterapie boli hodnotené u 6 pacientov vo veku od 4 mesiacov do menej ako 6 mesiacov, 11 pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 12 mesiacov, u 19 pacientov vo veku od 12 mesiacov do menej ako 24 mesiacov, u 34 pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov, 61 pacientov vo veku od 6 do menej ako 12 rokov a u 94 pacientov vo veku od 12 do menej ako 18 rokov.

Bezpečnostný profil ivakaftoru (ako monoterapie alebo v kombinovanom režime) je vo všeobecnosti konzistentný medzi pediatrickými pacientmi a je tiež konzistentný s dospelými pacientmi.

Incidence elevácií transamináz (ALT alebo AST) pozorovaných v štúdiách 2, 5 a 6 (pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov), v štúdiu 7 (pacienti vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov) a v štúdiu 8 (pacienti vo veku od 6 mesiacov do menej ako 24 mesiacov) sú opísané v tabuľke 5. V placebom kontrolovaných štúdiách bola incidencia elevácií transamináz podobná u pacientov liečených ivakaftorom (15 %) a placebom (14,6 %). Maximálne zvýšenia hodnôt pečeňových funkčných testov boli vo všeobecnosti vyššie u pediatrických pacientov ako u starších pacientov. Vo všetkých populáciách sa maximálne zvýšenia hodnôt pečeňových funkcií vrátili na východiskové hodnoty po prerušení liečby a takmer vo všetkých prípadoch, kedy bolo podávanie prerušené kvôli zvýšeniu hladín transamináz a následne obnovené, bolo možné dávkovanie ivakaftoru úspešne obnoviť (pozri časť 4.4). Boli pozorované prípady naznačujúce pozitívnu rechallenge (znova sa vyskytujúce zvýšenia hladín transamináz po opätovnom podaní ivakaftoru). V štúdiu 7 jeden pacient natrvalo ukončil liečbu ivakaftorom. V štúdiu 8 nebol u žiadneho pacienta zvýšený celkový bilirubín ani žiaden pacient v žiadnej vekovej kohorte pacientov neukončil liečbu ivakaftorom kvôli zvýšeniu transamináz (opatrenia pri zvýšených hladinách transamináz pozri v časti 4.4).

Tabuľka 5: Elevácie transamináz u pacientov vo veku 4 mesiacov až < 12 rokov liečených ivakaftorom v monoterapii

	n	% pacientov s > 3 × ULN	% pacientov s > 5 × ULN	% pacientov s > 8 × ULN
6 rokov až < 12 rokov	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 roky až < 6 rokov	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 mesiacov až < 24 mesiacov	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
6 mesiacov až < 12 mesiacov	11	9,1 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
4 mesiace až < 6 mesiacov	6	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0,0 % (0)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum na predávkovanie ivakaftorom. Liečba predávkovania pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania vitálnych funkcií, testov funkcie pečene a sledovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá respiračného systému, ATC kód: R07AX02

Mechanizmus účinku

Ivakaftor je potenciátor proteínu CFTR, t. j. *in vitro* zvyšuje otváranie kanálu CFTR pre zlepšenie transportu chloridov pri určitých mutáciách vrátkovania (vymenovaných v časti 4.1) so zmenšenou pravdepodobnosťou otvárania kanálu v porovnaní s normálnym CFTR. Ivakaftor tiež zosilňoval pravdepodobnosť otvárania kanálu R117H-CFTR, ktorý má súčasne nízku pravdepodobnosť otvárania kanálu (vrátkovanie), aj zníženú amplitúdu kanálového toku (vodivosť). Mutácia *G970R* spôsobuje defektný zostrih exónov, ktorý má za následok malé alebo nulové množstvo proteínu CFTR na bunkovom povrchu; to môže vysvetliť pozorované výsledky u subjektov s touto mutáciou v štúdií 5 (pozri Farmakodynamické účinky a Klinická účinnosť a bezpečnosť).

In vitro reakcie pozorované v jednakanálových patch clamp experimentoch za použitia membránových náplastí z buniek hlodavcov s expresiou mutantných foriem CFTR nevyhnutne nekorešponujú s *in vivo* farmakodynamickou odpoveďou (napr. chloridy v pote) alebo s klinickým prínosom. Presný mechanizmus, ktorý spôsobuje, že ivakaftor zosilňuje aktivitu otvárania normálnej a niektovej mutantnej formy CFTR v tomto systéme nebol úplne objasnený.

Farmakodynamické účinky

Ivakaftor ako monoterapia

V štúdiách 1 a 2 u pacientov s mutáciou *G551D* jednej alely génu *CFTR* ivakaftor vyvolal rýchle (15 dní), výrazné (priemerná zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni bola -48 mmol/l [95 % IS -51, -45] a -54 mmol/l [95 % IS -62, -47] v uvedenom poradí) a pretrvávajúce (počas 48 týždňov) zníženia koncentrácie chloridov v pote.

V časti 1 štúdie 5 u pacientov, ktorí mali mutáciu vrátkovania génu *CFTR* inú ako *G551D*, vyvolala liečba ivakaftorom rýchlu (15 dní) a výraznú priemernú zmenu chloridov v pote oproti východiskovej hodnote o -49 mmol/l (95 % IS -57, -41) do 8. týždňa liečby. Avšak u pacientov s mutáciou *G970R* génu *CFTR* priemerná (SD) absolútna zmena chloridov v pote v 8. týždni bola -6,25 (6,55) mmol/l. Podobné výsledky ako v časti 1 boli pozorované v časti 2 tejto štúdie. Na vyšetrení v 4. týždni (4 týždne po ukončení podávania ivakaftoru) sa priemerné hodnoty chloridov v pote v každej skupine blížili k hodnotám pred začiatkom liečby.

V štúdií 6 u pacientov vo veku 6 rokov a starších s CF a mutáciou *R117H* génu *CFTR* bol rozdiel v liečbe v priemernej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni -24 mmol/l (95 % IS -28, -20). V analýzach podskupín podľa veku bol u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších rozdiel v liečbe -21,87 mmol/l (95 % IS: -26,46; -17,28) a u pacientov vo veku 6 – 11 rokov -27,63 mmol/l (95 % IS: -37,16; -18,10). Do tejto štúdie boli zaradení dvaja pacienti vo veku 12 až 17 rokov.

Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom

U pacientov homozygotných pre mutáciu *F508del* bol rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom a placebom v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote oproti východiskovej hodnote v 24. týždni -10,1 mmol/l (95 % IS: -11,4; -8,8).

U pacientov heterozygotných pre mutáciu *F508del* a druhú mutáciu spojenú s reziduálnou aktivitou CFTR bol rozdiel v liečbe v priemernej absolútnej zmene chloridov oproti východiskovej hodnote v 8. týždni -9,5 mmol/l (95 % IS: -11,7; -7,3) medzi tezakaftorom/ivakaftorom a placebom, a -4,5 mmol/l (95 % IS: -6,7; -2,3) medzi ivakaftorom a placebom.

U pacientov vo veku 6 až menej ako 12 rokov, ktorí boli homozygotní alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a druhej mutácie spojenej s reziduálnou aktivitou CFTR, bola v skupine s tezakaftorom/ivakaftorom v 8. týždni priemerná absolútna zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty -12,3 mmol/l (95 % IS: -15,3; -9,3).

Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

U pacientov s mutáciou *F508del* na jednej alele a mutáciou na druhej alele, ktorá predikuje buď žiadnu tvorbu proteínu CFTR alebo tvorbu proteínu CFTR, ktorý neprenáša chloridové ióny a neodpovedá na ivakaftor a tezakaftor/ivakaftor (mutácia s minimálnou funkciou) *in vitro*, bol rozdiel v liečbe ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom v porovnaní s placebom, čo sa týka priemernej absolútnej zmeny chloridov v pote v 24. týždni od východiskovej hodnoty, -41,8 mmol/l (95 % IS: -44,4; -39,3).

U pacientov, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del*, bol rozdiel v liečbe ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom v porovnaní s tezakaftorom/ivakaftorom, čo sa týka priemernej absolútnej zmeny chloridov v pote od východiskovej hodnoty v 4. týždni, -45,1 mmol/l (95 % IS: -50,1; -40,1).

U pacientov, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie na druhej alele s defektom vrátkovania alebo s reziduálnou aktivitou CFTR bol rozdiel v liečbe ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom v porovnaní s kontrolnou skupinou (skupina s ivakaftorom v monoterapii a skupina s tezakaftorom/ivakaftorom) v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote v 8. týždni od východiskovej hodnoty -23,1 mmol/l (95 % IS: -26,1; -20,1).

U pacientov vo veku od 6 do menej ako 12 rokov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou, bola priemerná absolútna zmena chloridov v pote v 24. týždni (n=60) oproti východiskovej hodnote (n=62) -60,9 mmol/l (95 % IS: -63,7; -58,2) *. Priemerná absolútna zmena chloridov v pote v 12. týždni (n=59) bola -58,6 mmol/l (95 % IS: -61,1; -56,1).

*Nie všetci účastníci, ktorí boli zahrnutí do analýzy, mali k dispozícii údaje pre všetky následné návštevy, najmä od 16. týždňa ďalej. Možnosť zberu údajov v 24. týždni bola narušená pandémiou COVID-19. Údaje z 12. týždňa boli ovplyvnené pandémiou v menšej miere.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ivakaftor ako monoterapia

Štúdie 1 a 2: štúdie u pacientov s CF s mutáciou vrátkovania G551D

Účinnosť ivakaftoru sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, multicentrických štúdiách fázy 3 s klinicky stabilnými pacientmi s CF, ktorí mali mutáciu *G551D* génu *CFTR* na minimálne 1 alele a mali predpokladaný FEV₁ ≥ 40 %.

Pacienti v oboch štúdiách boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali buď 150 mg ivakaftoru alebo placebo každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuky počas 48 týždňov okrem svojich predpísaných terapií CF (napr. tobramycín, dornáza alfa). Používanie inhalačného hypertonického chloridu sodného nebolo povolené.

Štúdia 1 hodnotila 161 pacientov vo veku 12 rokov alebo starších; 122 (75,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* druhej alely. Na začiatku štúdie užívali pacienti v placebovej skupine niektoré lieky s vyššou frekvenciou ako v skupine s ivakaftorom. Tieto lieky zahŕňali dornázu alfa (73,1 % oproti 65,1 %), salbutamol (53,8 % oproti 42,2 %), tobramycín (44,9 % oproti 33,7 %) a salmeterol/flutikazón (41,0 % oproti 27,7 %). Na začiatku bol priemerný predpokladaný FEV₁ 63,6 % (rozmedzie: 31,6 % až 98,2 %) a priemerný vek 26 rokov (rozmedzie: 12 až 53 rokov).

Štúdia 2 hodnotila 52 pacientov vo veku 6 až 11 rokov v čase skríningu; priemerná (SD) telesná hmotnosť bola 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* druhej alely. Na začiatku bol priemerný predpokladaný FEV₁ 84,2 % (rozmedzie: 44,0 % až 133,8 %) a priemerný vek 9 rokov (rozmedzie: 6 až 12 rokov); 8 (30,8 %) pacientov v placebovej skupine a 4 (15,4 %) pacienti v skupine s ivakaftorom mali FEV₁ menej ako 70 % predpokladanej východiskovej hodnoty.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v obidvoch štúdiách bola priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV₁ od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni liečby v percentách.

Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placeboom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV₁ od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách bol 10,6 percentuálnych bodov (8,6; 12,6) v štúdiu 1 a 12,5 percentuálnych bodov (6,6; 18,3) v štúdiu 2. Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placeboom čo sa týka priemernej relatívnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV₁ od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách bol 17,1 % (13,9; 20,2) v štúdiu 1 a 15,8 % (8,4; 23,2) v štúdiu 2. Priemerná zmena FEV₁ (l) od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni bola 0,37 l v skupine s ivakaftorom a 0,01 l v placebovej skupine v štúdiu 1 a 0,30 l v skupine s ivakaftorom a 0,07 l v placebovej skupine v štúdiu 2. V oboch štúdiách mali zlepšenia FEV₁ rýchly nástup (15 dní) a pretrvávali počas 48 týždňov.

Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placeboom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV₁ od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách u pacientov vo veku 12 až 17 rokov v štúdiu 1 bol 11,9 percentuálnych bodov (5,9; 17,9). Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placeboom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV₁ od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách u pacientov s východiskovou predpokladanou hodnotou FEV₁ väčšou ako 90 % bol 6,9 percentuálnych bodov (-3,8; 17,6) v štúdiu 2.

Výsledky klinicky významných sekundárnych koncových ukazovateľov sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Účinok ivakaftoru na iné koncové ukazovatele účinnosti v štúdiách 1 a 2

Koncový ukazovateľ	Štúdia 1		Štúdia 2	
	Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	P hodnota	Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	P hodnota
Priemerná absolútna zmena v skóre CFQ-R^b respiračnej domény oproti východiskovej hodnote (body)^c				
do 24. týždňa	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
do 48. týždňa	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relatívne riziko pľúcnej exacerbácie				
do 24. týždňa	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
do 48. týždňa	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Priemerná absolútna zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote (kg)				
v 24. týždni	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
v 48. týždni	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Priemerná absolútna zmena BMI oproti východiskovej hodnote (kg/m²)				
v 24. týždni	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
v 48. týždni	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003

Koncový ukazovateľ	Štúdia 1		Štúdia 2	
	Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	P hodnota	Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	P hodnota
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v z-skóre				
z-skóre hmotnosti vzhľadom na vek v 48. týždni ^c	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
z-skóre BMI vzhľadom na vek v 48. týždni ^c	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

IS: interval spoľahlivosti; NA: neanalyzovateľné z dôvodu nízkej incidencie príhod

^a Rozdiel v liečbe = účinok ivakaftoru – účinok placeba

^b CFQ-R: Revidovaný dotazník cystickej fibrózy je meradlo kvality života súvisiacej so zdravím pre CF, špecifický pre ochorenie.

^c Údaje štúdie 1 boli združené z CFO-R pre dospelých/dospievajúcich a CFO-R pre deti vo veku 12 až 13 rokov; údaje štúdie 2 boli získané z CFO-R pre deti vo veku 6 až 11 rokov.

^d Hazard ratio do prvej pľúcnej exacerbácie

^e U osôb vo veku do 20 rokov (CDC rastové grafy)

Štúdia 5: štúdia u pacientov s CF s mutáciami vrátkovania inými ako G551D

Štúdia 5 bola dvojdielna, randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná, skrížená štúdia (časť 1) fázy 3, nasledovaná 16-týždňovým, otvoreným predĺžením (časť 2) na posúdenie účinnosti a bezpečnosti ivakaftoru u pacientov s CF vo veku 6 rokov a starších, ktorí majú mutáciu *G970R* alebo mutáciu vrátkovania génu *CFTR* inú ako *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* alebo *G1349D*).

V časti 1 boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie buď 150 mg ivakaftoru alebo placeba každých 12 hodín spolu s jedlom obsahujúcim tuk 8 týždňov navyše k ich predpísanej terapii CF a prešli na ďalšiu liečbu ďalších 8 týždňov po 4-8 týždňoch obdobia bez lieku. Použitie inhalačného hypertonického solného roztoku nebolo povolené. V časti 2 všetci pacienti dostávali ivakaftor ako je uvedené v časti 1, počas ďalších 16 týždňov. Trvanie nepretržitej liečby ivakaftorom bolo 24 týždňov u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie časti 1 placebo/ivakaftor a 16 týždňov u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie časti 1 ivakaftor/placebo.

Bolo zaradených tridsaťdeväť pacientov (priemerný vek 23 rokov) s východiskovou hodnotou predpokladaného FEV₁ ≥ 40 % (priemerný predpokladaný FEV₁ 78 % [rozmedzie: 43 % až 119 %]). 62 % z nich (24/39) nieslo mutáciu *F508del* génu *CFTR* v druhej alele. Do časti 2 pokračovalo celkom 36 pacientov (18 na každú liečebnú sekvenciu).

V časti 1 štúdie 5 bolo priemerné percento predpokladaného FEV₁ na začiatku liečby u pacientov liečených placebom 79,3 %, kým u pacientov liečených ivakaftorom bola táto hodnota 76,4 %. Priemerné celkové po-východiskové hodnoty boli 76,0 % resp. 83,7 %. Priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV₁ (primárny koncový ukazovateľ) od východiskovej hodnoty do 8. týždňa v percentách bola 7,5 % v období ivakaftoru a -3,2 % v období placeba. Zistený rozdiel liečby (95 % IS) medzi ivakaftorom a placebom bol 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Vplyv ivakaftoru na celkovú populáciu štúdie 5 (vrátane sekundárnych koncových ukazovateľov absolútnej zmeny v BMI v 8. týždni liečby a absolútnej zmeny skóre respiračnej domény CFQ-R do 8. týždňa liečby) a individuálnej mutácie (absolútna zmena chloridov v pote a v percentách predpokladaného FEV₁ v 8. týždni) je uvedený v tabuľke 7. Na základe klinickej (percento predpokladaného FEV₁) a farmakodynamickej (chloridy v pote) odpovede na ivakaftor účinnosť u pacientov s mutáciou *G970R* nemohla byť stanovená.

Tabuľka 7: Vplyv ivakaftoru na premenné účinnosti v celkovej populácii a pre špecifické mutácie *CFTR*

Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁	BMI (kg/m²)	CFQ- R skóre respiračnej domény (body)
do 8. týždňa	v 8. týždni	do 8. týždňa
Všetci pacienti (N=39) Výsledky uvedené ako priemerná (95 % IS) zmena oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených ivakaftorom vs. liečených placebom:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Pacienti zoskupení podľa typov mutácie (n) Výsledky uvedené ako priemerná (minimálna, maximálna) zmena oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených ivakaftorom v 8. týždni*:		
Mutácia (n)	Absolútna zmena chloridov v pote (mmol/l)	Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ (percentuálne body)
	v 8. týždni	v 8. týždni
<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)

* Štatistické testovanie nebolo vykonané z dôvodu malého počtu jednotlivých mutácií.

† Odráža výsledky od jediného pacienta s mutáciou *G551S* s údajmi v 8. týždni.

†† n=3 pre analýzu absolútnej zmeny chloridov v pote

Spôsobuje defektný zostrih exónov, ktorý má za následok malé alebo nulové množstvo proteínu *CFTR* na bunkovom povrchu.

V časti 2 štúdie 5, priemer (SD) absolútnej zmeny v percentách predpokladaného FEV₁ po 16 týždňoch (u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie ivakaftor/placebo v časti 1) kontinuálnej liečby ivakaftorom bol 10,4 % (13,2 %). Na nasledujúcom vyšetrení, 4 týždne po skončení podávania ivakaftoru, stredná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ z časti 2 v 16. týždni bola 5,9 % (9,4 %). U pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie placebo/ivakaftor v časti 1 došlo k ďalšej zmene priemeru (SD) v percentách 3,3 % (9,9 %) predpokladaného FEV₁ po ďalších 16 týždňoch liečby ivakaftorom. Na nasledujúcom vyšetrení, 4 týždne po skončení podávania ivakaftoru, stredná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ z časti 2 v 16. týždni bola -7,4 % (5,5 %).

Štúdia 3: štúdia u pacientov s *CF* s mutáciou *F508del* génu *CFTR*

Štúdia 3 (časť A) bola 16-týždňová, 4:1 randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 2 s paralelnou skupinou s ivakaftorom (150 mg každých 12 hodín) u 140 pacientov s *CF* vo veku 12 rokov a starších, ktorí boli homozygotní pre mutáciu *F508del* génu *CFTR* a ktorí mali predpokladaný FEV₁ ≥ 40 %.

Priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV₁ (primárny koncový ukazovateľ účinnosti) od východiskovej hodnoty po 16. týždeň v percentách bola 1,5 percentuálnych bodov v skupine s ivakaftorom a -0,2 percentuálnych bodov v placebovej skupine. Odhadovaný rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo bol 1,7 percentuálnych bodov (95 % IS: -0,6; 4,1); tento rozdiel nebol štatisticky významný ($P = 0,15$).

Štúdia 4: otvorené predĺženie štúdie

V štúdiu 4 sa pacienti, ktorí riadne ukončili liečbu v štúdiu 1 a 2 placebom, nastavili na liečbu ivakaftorom, zatiaľ čo pacienti liečení v štúdiu 1 a 2 ivakaftorom pokračovali v tejto liečbe počas minimálne 96 týždňov, t.j. dĺžka liečby ivakaftorom bola najmenej 96 týždňov u pacientov v skupine placebo/ivakaftor a najmenej 144 týždňov u pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor.

Stoštyridsaťštyri (144) pacientov zo štúdie 1 bolo zaradených do štúdie 4, 67 do skupiny placebo/ivakaftor a 77 do skupiny ivakaftor/ivakaftor. Štyridsaťosem (48) pacientov zo štúdie 2 bolo zaradených do štúdie 4, 22 do skupiny placebo/ivakaftor a 26 do skupiny ivakaftor/ivakaftor.

Tabuľka 8 ukazuje výsledok priemernej (SD) absolútnej zmeny v percentách predpokladaného FEV₁ pre obe skupiny pacientov. Pre pacientov v skupine placebo/ivakaftor je východiskové percento predpokladaného FEV₁ ako v štúdiu 4, kým pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor je východisková hodnota ako v štúdiu 1 a 2.

Tabuľka 8: Vplyv ivakaftoru na predpokladanú hodnotu FEV₁ vyjadrenú v percentách v štúdiu 4

Pôvodná skupina a liečebná skupina	Dĺžka liečby ivakaftorom (týždne)	Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV ₁ (percentuálne body) od východiskovej hodnoty	
		N	Priemerná (SD)
Štúdia 1			
Ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Štúdia 2			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Liečba uskutočnená počas fázy 3 zaslepanej kontrolovanej 48-týždňovej štúdie.

[†] Zmena oproti východiskovej hodnote predchádzajúcej štúdie po 48 týždňoch liečby placebom.

Keď je priemerná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ porovnávaná s východiskovou hodnotou zo štúdie 4 pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor (n = 72) zaradených zo štúdie 1, priemerná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ bola 0,0 % (9,05), kým pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor (n = 25) zaradených zo štúdie 2 bola táto hodnota 0,6 % (9,1). To poukazuje na to, že pacienti v skupine ivakaftor/ivakaftor si udržali zlepšenie pozorované v 48. týždni počiatočnej štúdie (0. deň až 48. týždeň) v percentách predpokladaného FEV₁ až do 144. týždňa. K žiadnemu ďalšiemu zlepšeniu v štúdiu 4 nedošlo (počas 48. týždňa až 144. týždňa).

Pre pacientov v skupine placebo/ivakaftor zo štúdie 1, bola ročná miera pľúcnej exacerbácie vyššia v počiatočnej štúdiu, kedy pacienti užívali placebo (1,34 prípadov/rok) ako počas následnej štúdie 4, kedy boli pacienti prestavení na ivakaftor (0,48 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa, a 0,67 prípadov/rok počas 48. až 96. týždňa). Pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor zo štúdie 1, bola ročná miera pľúcnej exacerbácie 0,57 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa, kedy pacienti užívali ivakaftor. Keď boli pacienti zaradení do štúdie 4, ročná miera pľúcnej exacerbácie bola 0,91 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa a 0,77 prípadov/rok počas 48. až 96. týždňa.

Pre pacientov zaradených zo štúdie 2 bol počet prípadov celkovo nízky.

Štúdia 6: štúdia u pacientov s CF s mutáciou R117H génu CFTR

V štúdiu 6 sa hodnotilo 69 pacientov vo veku 6 rokov alebo starších; 53 (76,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* na druhej alele. Potvrdené poly-T varianty *R117H* boli *5T* u 38 pacientov a *7T* u 16 pacientov. Východiskový priemerný predpokladaný FEV₁ bol 73 % (rozsah: 32,5 % až 105,5 %) a priemerný vek bol 31 rokov (rozsah: 6 až 68 rokov). Priemerná absolútna zmena od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách predpokladaného FEV₁ (primárny koncový ukazovateľ účinnosti) bol 2,57 percentuálnych bodov v skupine s ivakaftorom a 0,46 percentuálnych bodov v placebovej skupine. Odhadovaný rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo bol 2,1 percentuálnych bodov (95 % IS -1,1; 5,4).

Vopred plánovaná analýza podskupín sa uskutočnila u pacientov vo veku 18 rokov a starších (26 pacientov na placebo a 24 na ivakaftore). Liečba ivakaftorom mala za následok priemernú absolútnu zmenu v percentách predpokladaného FEV₁, od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni 4,5 percentuálneho bodu v skupine na ivakaftore oproti -0,46 percentuálneho bodu v placebovej skupine. Odhadovaný rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo bol 5,0 percentuálnych bodov (95 % IS 1,1; 8,8).

V analýze podskupín u pacientov s potvrdenou genetickou variantou *R117H-5T* bol rozdiel v priemernej absolútnej zmene od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percente predpokladaného FEV₁ medzi ivakaftorom a placebo 5,3 % (95 % IS 1,3; 9,3). U pacientov s potvrdenou genetickou variantou *R117H-7T* bol rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo 0,2 % (95 % IS -8,1; 8,5).

Čo sa týka premenných sekundárnej účinnosti, nepozorovali sa žiadne rozdiely v liečbe pri ivakaftore oproti placebo v absolútnej zmene BMI od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni liečby alebo v čase do prvej plúcnej exacerbácie. Rozdiely v liečbe sa pozorovali v absolútnej zmene v skóre CFQ-R respiračnej domény v 24. týždni liečby (rozdiel v liečbe ivakaftoru oproti placebo bol 8,4 [95 % IS 2,2; 14,6] bodov) a v priemernej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty (pozri Farmakodynamické účinky).

Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

Účinnosť a bezpečnosť ivakaftoru v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších bola hodnotená v dvoch klinických štúdiách; 24-týždňovej, randomizovanej, dvojito- zaslepenej, placebo kontrolovanej klinickej štúdiu s 504 pacientmi, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del*; a randomizovanej, dvojito- zaslepenej, placebo kontrolovanej a ivakaftorom kontrolovanej, 8-týždňovej skríženej štúdiu rozdelenú na 2 obdobia a 3 liečby s 244 pacientmi, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a niesli druhú mutáciu spojenú s reziduálnou aktivitou CFTR. Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť kombinovaného režimu sa tiež hodnotila v obidvoch populáciách pacientov v otvorenom, pokračovacom, dlhodobom predĺžení štúdie trvajúcom 96 týždňov. Ďalšie údaje nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku tezakaftor/ivakaftor.

Účinnosť a bezpečnosť ivakaftoru v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom u pacientov vo veku 12 rokov a starších bola preukázaná v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách fázy 3 (pacienti, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou na druhej alele, n=403) a v štúdiu s aktívnym komparátorom (pacienti, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del*, n=107 alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo mutácie s poruchou vrátkovania alebo mutácie s reziduálnou CFTR aktivitou na druhej alele, n=258), v trvaní 24, 4 a 8 týždňov, v uvedenom poradí. Pacienti zo všetkých štúdií boli spôsobilí prestúpiť do otvorených, 96-týždňových štúdií. Ďalšie údaje pozri v súhrne charakteristických vlastností kombinácie ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

Pediatrická populácia

Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov vo veku 6 až menej ako 12 rokov (priemerný vek 8,6 roka) sa hodnotili v 8-týždňovom, v dvojito zaslepenom klinickom skúšaní fázy 3 so 67 pacientmi, ktorí boli randomizovaní v pomere 4:1 na ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo do zaslepanej skupiny. Štyridsaťdva pacientov boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* (F/F) a 12 boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a druhej mutácie spojenej s reziduálnou aktivitou CFTR (F/RF). Pacienti boli spôsobilí vstúpiť do otvorenej, pokračovacej štúdie v trvaní 96 týždňov. Dodatočné údaje pozri v Súhrne charakteristických vlastností lieku tezakaftor/ivakaftor.

Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

Farmakokinetika, účinnosť a bezpečnosť u pacientov vo veku od 6 do menej ako 12 rokov (priemerný vek na začiatku štúdie bol 9,3 rokov), ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou, boli hodnotené v 24-týždňovej, otvorenej štúdiu u 66 pacientov. Ďalšie údaje nájdete v súhrne charakteristických vlastností kombinácie ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Kalydecom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s cystickou fibrózou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ivakaftoru je podobná u zdravých dospelých dobrovoľníkov a u pacientov s CF.

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 150 mg zdravým dobrovoľníkom po jedle boli priemerné hodnoty (\pm SD) AUC a C_{max} 10 600 (5 260) ng*h/ml a 768 (233) ng/ml, v uvedenom poradí. Po podaní dávky každých 12 hodín sa plazmatické koncentrácie ivakaftoru v rovnovážnom stave dosiahli na 3. až 5. deň s pomerom akumulácie pohybujúcim sa od 2,2 do 2,9.

Absorpcia

Po viacnásobnom podaní perorálnej dávky ivakaftoru sa expozícia ivakaftoru zvyčajne zvýšila s dávkou od 25 mg každých 12 hodín do 450 mg každých 12 hodín. Pri podávaní s jedlom obsahujúcim tuky sa expozícia ivakaftoru zvýšila približne 2,5- až 4-násobne. Pri súbežnom podávaní s tezakaftorom a elexakaftorom bol vzostup AUC podobný (približne 3-násobne a 2,5- až 4-násobne, v uvedenom poradí). Preto sa má ivakaftor podávať v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom podávať s jedlom obsahujúcim tuky. Medián (rozmedzie) t_{max} je približne 4,0 (3,0; 6,0) hodiny po podaní po jedle.

Granulát ivakaftoru (2 × 75 mg vrecká) mal podobnú biologickú dostupnosť ako 150 mg tablety pri podávaní s jedlom s obsahom tuku zdravým dospelým jedincom. Pomer geometrických priemerov stanovených metódou najmenších štvorcov (90 % CI) pre granulát v porovnaní s tabletami bol 0,951 (0,839; 1,08) pre AUC_{0-∞} a 0,918 (0,750; 1,12) pre C_{max} . Účinok potravy na absorpciu ivakaftoru je podobný pre obe formy, t.j. tablety i granulát.

Distribúcia

Približne 99 % ivakaftoru sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na alfa 1-kyslý glykoproteín a albumín. Ivakaftor sa neviaže na ľudské červené krvinky. Po perorálnom podaní ivakaftoru 150 mg každých 12 hodín počas 7 dní zdravým dobrovoľníkom po jedle bol priemerný (\pm SD) zdánlivý distribučný objem 353 l (122).

Biotransformácia

Ivakaftor sa u ľudí extenzívne metabolizuje. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačujú, že ivakaftor je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A. M1 a M6 sú dva hlavné metabolity ivakaftoru u ľudí. M1 má približne jednu šestinú z účinku ivakaftoru a považuje sa za farmakologicky aktívny. M6 má menej ako jednu päťdesiatinu z účinku ivakaftoru a nepovažuje sa za farmakologicky aktívny.

Vplyv heterozygotného genotypu CYP3A4*22 na expozície ivakaftoru, tezakaftoru, a elexakaftoru je konzistentný s vplyvom súbežného podávania slabých inhibítorov CYP3A4, čo nie je klinicky významné. Úprava dávky ivakaftoru, tezakaftoru, a elexakaftoru sa nepokladá za potrebnú. U pacientov s homozygotným genotypom CYP3A4*22 sa predpokladá, že vplyv bude silnejší. Avšak, pre týchto pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Eliminácia

Po perorálnom podaní u zdravých dobrovoľníkov sa väčšina ivakaftoru (87,8 %) eliminovala v stolici po metabolickej premene. Hlavné metabolity M1 a M6 tvoria približne 65 % celkovej dávky eliminovanej 22 % ako M1 a 43 % ako M6. Ivakaftor sa vylučuje v malom množstve močom v nezmenenej forme. Zdanlivý terminálny polčas je približne 12 hodín po jednorazovej dávke podanej po jedle. Zdanlivý klírens (CL/F) ivakaftoru bol podobný u zdravých jedincov a u pacientov s CF. Priemerná hodnota (\pm SD) CL/F pre jednorazovú dávku 150 mg bola 17,3 (8,4) l/h u zdravých jedincov.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ivakaftoru je zvyčajne lineárna pokiaľ ide o čas alebo dávku pohybujúcu sa od 25 mg do 250 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej dávke 150 mg ivakaftoru dospelé osoby so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 až 9) mali podobné C_{max} ivakaftoru (priemer [\pm SD] 735 [331] ng/ml), avšak približne dvojnásobné zvýšenie $AUC_{0-\infty}$ ivakaftoru (priemer [\pm SD] 16 800 [6 140] ng*h/ml) v porovnaní so zdravými demograficky zodpovedajúcimi jedincami. Simulácie predpokladanej expozície ivakaftoru v rovnovážnom stave preukázali, že pri znížení dávky zo 150 mg každých 12 hodín na 150 mg jedenkrát denne sú hodnoty C_{min} v rovnovážnom stave u dospelých so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene porovnateľné ako u dospelých bez poruchy funkcie pečene pri dávke 150 mg každých 12 hodín.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 až 9) sa AUC ivakaftoru zvýšila približne o 50 % po opakovanom podávaní trvajúcom 10 dní buď tezakaftoru a ivakaftoru alebo ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru.

Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre 10 až 15) na farmakokinetiku ivakaftoru ako monoterapie alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom sa neskúmal. Rozsah zvýšenia expozície u týchto pacientov nie je známy, ale predpokladá sa, že je väčší ako bol pozorovaný u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

Pokyny na vhodné použitie a úpravu dávky pozri v tabuľke 3 v časti 4.2.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili farmakokinetické štúdie s ivakaftorom v monoterapii ani v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom. Vo farmakokinetickej štúdiu u ľudí s ivakaftorom v monoterapii sa zistila minimálna eliminácia ivakaftoru a jeho metabolitov v moči (len 6,6 % celkovej rádioaktivity sa vylúčilo v moči). Ivakaftor sa len v zanedbateľnom množstve vylučoval močom v nezmenenej forme (menej ako 0,01 % po jednorazovej perorálnej dávke 500 mg).

V prípade miernej a stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky. Opatrnosť sa odporúča pri podávaní ivakaftoru, buď v monoterapii alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menší alebo rovný 30 ml/min) alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemala rasa klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ivakaftoru u pacientov europoidnej rasy (n = 379) a pacientov iných rás (n = 29).

Pohlavie

Farmakokinetické parametre ivakaftoru, buď v monoterapii alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, sú podobné u mužov a žien.

Starší ľudia

Klinické štúdie ivakaftoru ako monoterapie alebo kombinovaného režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších, aby stanovili, či farmakokinetické parametre sú alebo nie sú podobné ako u mladších dospelých.

Farmakokinetické parametre ivakaftoru v kombinácii s tezakaftorom u starších pacientov (65-72 rokov) sú porovnateľné s parametrami u mladších dospelých.

Pediatrická populácia

Predpovedaná expozícia ivakaftoru založená na pozorovaných koncentráciách ivakaftoru vo fáze 2 a 3 štúdií, ako je stanovené pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy, je prezentovaná podľa vekových skupín v tabuľke 9.

Tabuľka 9. Priemerná (SD) expozícia ivakaftoru podľa vekových skupín

Veková skupina	Dávka	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov (5 kg až < 7 kg)*	25 mg každých 12 h	336	5 410
6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov (7 kg až < 14 kg)	50 mg každých 12 h	508 (252)	9 140 (4 200)
12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov (7 kg až < 14 kg)	50 mg každých 12 h	440 (212)	9 050 (3 050)
12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	451 (125)	9 600 (1 800)
2 až 5 rokov (< 14 kg)	50 mg každých 12 h	577 (317)	10 500 (4 260)
2 až 5 rokov (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	629 (296)	11 300 (3 820)

Veková skupina	Dávka	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
6 až 11 rokov † (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	641 (329)	10 760 (4 470)
6 až 11 rokov † (≥ 25 kg)	150 mg každých 12 h	958 (546)	15 300 (7 340)
12 až 17 rokov	150 mg každých 12 h	564 (242)	9 240 (3 420)
Dospelí (≥ 18 rokov)	150 mg každých 12 h	701 (317)	10 700 (4 100)

* Hodnoty získané z údajov od jedného pacienta; štandardná odchýlka nebola hlásená.

† Expozície u 6- až 11-ročných boli predikované na základe simulácií z populačných FK modelov s použitím údajov získaných od tejto vekovej skupiny

Expozícia ivakaftoru v kombinácii s tezakaftorom a s tezakaftorom/elexakaftorom je uvedená v tabuľke 10.

Tabuľka 10. Priemerná (SD) expozícia ivakaftoru pri použití v kombinácii, podľa vekových skupín

Veková skupina	Dávka	Priemerná (SD) AUC _{τ,ss} (ng*h/ml)
Deti (6 rokov až menej ako 12 rokov, < 30 kg) n = 71	tezakaftor 50 mg jedenkrát denne/ ivakaftor 75 mg každých 12 h	7 100 (1 950)
Deti (6 rokov až menej ako 12 rokov, ≥ 30 kg) n = 51	tezakaftor 100 mg jedenkrát denne/ ivakaftor 150 mg každých 12 h	11 800 (3 890)
Dospievajúci (12 rokov až menej ako 18 rokov) n = 97	tezakaftor 100 mg jedenkrát denne/ivakaftor 150 mg každých 12 h	11 400 (5 500)
Dospelí (18 rokov a starší) n = 389		11 400 (4 140)
Deti (6 rokov až menej ako 12 rokov, < 30 kg) n = 36	elexakaftor 100 mg jedenkrát denne/tezakaftor 50 mg jedenkrát denne/ivakaftor 75 mg každých 12 h	9 780 (4 500)
Deti (6 rokov až menej ako 12 rokov, ≥ 30 kg) n = 30	elexakaftor 200 mg jedenkrát denne/ tezakaftor 100 mg jedenkrát denne/ ivakaftor 150 mg každých 12 h	17 500 (4 970)
Dospievajúci (12 rokov až menej ako 18 rokov) n = 69		10 600 (3 350)
Dospelí (18 rokov a starší) n = 186		12 100 (4 170)

* Expozície v rozmedzí telesnej hmotnosti ≥ 30 kg až < 40 kg sú predpoklady odvodené z populačného PK modelu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Gravidita a fertilita

Ivakaftor bol spojený s miernym znížením hmotnosti semenných včkov, poklesom celkového indexu fertility a množstva gravidít u samíc spárených s liečenými samcami, a významným znížením počtu žltých teliesok a implantačných miest s následným znížením priemernej veľkosti vrhu a priemerného

počtu životaschopných embryí na vrh u liečených samíc. Hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No-Observed-Adverse-Effect-Level*, NOAEL) na zistenie fertility poskytuje úroveň expozície zodpovedajúcu približne 4-násobku systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podávaní vo forme ivakaftoru v monoterapii u dospelých ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD). U gravidných samíc potkanov a králikov sa pozoroval placentárny prenos ivakaftoru.

Peri- a postnatálny vývoj

Ivakaftor znížil indexy prežitia a laktácie, a spôsobil zníženie telesnej hmotnosti mláďat. NOAEL pre životaschopnosť a rast potomstva poskytuje úroveň expozície zodpovedajúcu približne 3-násobku systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podávaní vo forme ivakaftoru v monoterapii u dospelých ľudí pri MRHD.

Štúdie na mláďatách

Prípady katarakty boli pozorované u mláďat potkanov dávkovaných od 7. do 35. postnatálneho dňa pri hladinách expozície ivakaftoru zodpovedajúcich 0,22-násobku MRHD na základe systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podávaní vo forme ivakaftoru v monoterapii. Toto zistenie nebolo pozorované u plodov pochádzajúcich od potkaních samíc liečených ivakaftorom v 7. až 17. deň gestácie, u potkaních mláďat exponovaných ivakaftoru požitím mlieka až do 20. postnatálneho dňa, u 7 týždňov starých potkanov ani u 3,5-5 mesiacov starých psov liečených ivakaftorom. Potenciálny význam týchto zistení u ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
acetát sukcinát hypromelózy
sodná soľ kroskarmelózy
laurylsíran sodný (E487)
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Filmový obal tablety

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol (PEG 3350)
mastenec
indigotín (E132)
karnaubský vosk

Atramentová potlač

šelak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol (E1520)
koncentrovaný roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Teplom tvarovaný (polychlorotrifluoroetylén [PCTFE]/fólia) blister alebo fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým bezpečnostným uzáverom, fóliou pokrytým indukčným tesnením a molekulárnym sitovým vysušovačom.

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety

Dostupné sú nasledovné veľkosti balenia:

- Balenie s púzdrami na blistre obsahujúce 28 filmom obalených tabliet

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety

Dostupné sú nasledovné veľkosti balenia:

- Balenie s púzdrami na blistre obsahujúce 28 filmom obalených tabliet
- Blistrové balenie obsahujúce 56 filmom obalených tabliet
- Fľaša obsahujúca 56 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok neupravený liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. júla 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. apríla 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku
Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku
Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 25 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 36,6 mg monohydrátu laktózy.

Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 50 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 73,2 mg monohydrátu laktózy.

Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 75 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 109,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát vo vrecku

Biely až takmer biely granulát s priemerom približne 2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kalydeco granulát je indikovaný na liečbu dojčiat vo veku najmenej 4 mesiace, batoliat a detí s hmotnosťou 5 kg až menej ako 25 kg s cystickou fibrózou (*cystic fibrosis*, CF), ktoré majú mutáciu *R117H* génu *CFTR* alebo jednu z nasledujúcich mutácií vrátkovania (trieda III) génu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R* (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Kalydeco majú predpisovať len lekári so skúsenosťami s liečbou cystickej fibrózy. Ak genotyp pacienta nie je známy, má sa pred začatím liečby pomocou genotypizácie presnou a validovanou metódou potvrdiť prítomnosť indikovanej mutácie minimálne jednej alely génu *CFTR* (pozri časť 4.1). Fáza poly-T variantu identifikovaná mutáciou *R117H* sa má stanoviť v súlade s miestnymi klinickými odporúčaniami.

Dávkovanie

Dojčatá vo veku najmenej 4 mesiace, batolátá, deti, dospievajúci a dospelí majú byť dávkovaní podľa tabuľky 1.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pre pacientov vo veku 4 mesiace a starších

Vek	Hmotnosť	Dávka	Celková denná dávka
4 mesiace až menej ako 6 mesiacov	≥ 5 kg	25 mg granulátu podaných perorálne každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuk	50 mg
6 mesiacov a starší	≥ 5 kg < 7 kg	25 mg granulátu podaných perorálne každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuk	50 mg
	≥ 7 kg < 14 kg	50 mg granulátu podaných perorálne každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuk	100 mg
	≥ 14 kg do < 25 kg	75 mg granulátu podaných perorálne každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuk	150 mg
	≥ 25 kg	Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre Kalydeco tablety pre ďalšie informácie	

Vynechaná dávka

Ak od vynechanej rannej alebo večernej dávky uplynulo 6 hodín alebo kratší čas, pacient má byť poučený, aby dávku užil čo najskôr a ďalšiu dávku užil v riadne plánovanom čase. Ak od času obvyklého užívania uplynulo viac ako 6 hodín, pacient má byť poučený, aby počkal až do času ďalšej plánovanej dávky.

Súbežné používanie inhibítorov CYP3A

Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A pacientom vo veku 6 mesiacov a starším sa má dávka ivakaftoru znížiť na jedno vrečko (ivakaftor 25 mg pre pacientov s hmotnosťou od 5 kg až < 7 kg, ivakaftor 50 mg pre pacientov s hmotnosťou 7 kg až < 14 kg, ivakaftor 75 mg pre pacientov s hmotnosťou 14 kg až < 25 kg) dvakrát týždenne (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pri súbežnom podávaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A pacientom vo veku 6 mesiacov a starším je dávka ivakaftoru taká, ako je odporúčaná hore, ale podaná jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 4.5).

Vzhľadom na variabilitu zrelosti enzýmov cytochrómu (CYP) zahrnutých do metabolizmu ivakaftoru sa liečba ivakaftorom neodporúča pri súbežnom použití so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A u pacientov vo veku 4 mesiace až menej ako 6 mesiacov, ak prínosy neprevýšia riziká. V takých prípadoch je odporúčaná dávka jedno vrečko granulátu 25 mg dvakrát týždenne alebo menej často (pozri časti 4.4 a 4.5). Intervaly dávok sa majú upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Opatrnosť sa odporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu je menší alebo rovný 30 ml/min) alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov vo veku 6 mesiacov a starších so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa odporúča znížená dávka jedného vrečka (ivakaftor 25 mg pre pacientov s hmotnosťou od 5 kg až < 7 kg, ivakaftor 50 mg pre pacientov s hmotnosťou 7 kg až < 14 kg, ivakaftor 75 mg pre pacientov s hmotnosťou 14 kg až < 25 kg) jedenkrát denne. Nie sú žiadne skúsenosti s používaním ivakaftoru u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), preto sa jeho použitie u týchto pacientov neodporúča, pokiaľ prínosy neprevýšia riziká. V takýchto prípadoch má byť úvodná dávka taká, ako je odporúčaná hore, podaná každý druhý deň. Dávkovacie intervaly sa majú upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

Vzhľadom na variabilitu zrelosti enzýmov cytochrómu (CYP) zahrnutých do metabolizmu ivakaftoru sa liečba ivakaftorom neodporúča u pacientov vo veku 4 mesiace až menej ako 6 mesiacov s poruchou funkcie pečene, ak prínosy neprevýšia riziká. V takých prípadoch je odporúčaná dávka jedno vrečko (ivakaftor 25 mg) raz denne alebo menej často. Intervaly dávok sa majú upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ivakaftoru u detí mladších ako 4 mesiace neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

U pacientov mladších ako 6 rokov s mutáciou *R117H* génu *CFTR* sú dostupné obmedzené údaje. Dostupné údaje u pacientov vo veku 6 rokov a starších sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Každé vrečko je len na jedno použitie.

Každé vrečko granulátu má byť rozmiešané s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny vhodných podľa veku a obsah má byť úplne a okamžite skonzumovaný. Jedlo alebo tekutina majú mať izbovú alebo nižšiu teplotu. Ak nie sú skonzumované ihneď, je preukázané, že zmes je stabilná jednu hodinu a preto má byť skonzumovaná počas tohto času. Tesne pred alebo po podaní má byť užité jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuk.

Počas liečby je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Do štúdií 1, 2, 5 a 7 boli zaradení len pacienti s CF, ktorí mali mutáciu vrátkovania (trieda III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R* alebo mutáciu *G970R* minimálne jednej alely génu *CFTR* (pozri časť 5.1).

Menej dôkazov pozitívneho účinku sa v štúdií 6 preukázalo u pacientov s mutáciou *R117H-7T* spojenou s menej závažným ochorením (pozri časť 5.1).

V štúdií 5 boli zahrnutí štyria pacienti s mutáciou *G970R*. U troch zo štyroch pacientov bola zmena v teste koncentrácie chloridov v pote < 5 mmol/l a táto skupina nepreukázala klinicky relevantné zlepšenie FEV₁ po 8 týždňoch liečby. Klinickú účinnosť u pacientov s mutáciou *G970R* génu *CFTR* nebolo možné stanoviť (pozri časť 5.1).

Výsledky účinnosti zo štúdie fázy 2 u pacientov s CF, ktorí sú homozygotní pre mutáciu *F508del* génu *CFTR*, nepreukázali žiadny štatisticky významný rozdiel vo FEV₁ počas 16 týždňov liečby ivakaftorom v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1). Preto sa používanie ivakaftoru ako monoterapie u týchto pacientov neodporúča.

Vplyv na testy funkcie pečene

Stredne zvýšené hladiny transamináz (alanínaminotransferáza [ALT] alebo aspartátaminotransferáza [AST]) sú bežné u osôb s CF. Zvýšené hladiny transamináz sa pozorovali u niektorých pacientov liečených ivakaftorom v monoterapii. Preto sa odporúča urobiť pečeňové testy všetkým pacientom pred začatím liečby ivakaftorom, každé 3 mesiace počas prvého roku liečby a potom jedenkrát ročne. Častejšie sledovanie sa má zväziť u všetkých pacientov s anamnézou zvýšenia transamináz. V prípade významného zvýšenia hladín transamináz (napr. pacienti s ALT alebo AST $> 5 \times$ hornej hranice normy (*the upper limit of normal*, ULN), alebo ALT alebo AST $> 3 \times$ ULN s bilirubínom $> 2 \times$ ULN), sa má liečba prerušiť a laboratórne sledovanie má pokračovať až do úpravy do normálnych hodnôt. Po úprave zvýšenia hladín transamináz sa majú zväziť prínosy a riziká obnovenia liečby (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

Používanie ivakaftoru sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, pokiaľ očakávané prínosy liečby neprevýšia riziká (pozri časti 4.2 a 5.2). U dojčiat vo veku 4 mesiace až menej ako 12 mesiacov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene, liečených ivakaftorom, nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti.

Porucha funkcie obličiek

Počas používania ivakaftoru u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu sa odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti po transplantácii orgánov

Ivakaftor sa neskúmal u pacientov s CF, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov. Preto sa používanie u pacientov po transplantácii neodporúča. Pre interakcie s cyklosporínom alebo takrolimom, pozri časť 4.5.

Liekové interakcie

Induktory CYP3A

Expozícia ivakaftoru je významne znížená pri súbežnom používaní induktorov CYP3A, čo môže mať potenciálne za následok stratu účinnosti ivakaftoru, preto sa súbežné používanie ivakaftoru so silnými induktormi CYP3A neodporúča (pozri časť 4.5).

Inhibitory CYP3A

Expozícia ivakaftoru je pri súbežnom podávaní silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A zvýšená. Dávka ivakaftoru sa musí upraviť pri súbežnom používaní so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (pozri časti 4.2 a 4.5). U dojčiat vo veku 4 mesiace až menej ako 12 mesiacov liečených súbežne ivakaftorom a stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti (pozri časti 4.2 a 4.5).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov liečených ivakaftorom boli hlásené prípady nekongenitálneho zakalenia šošovky/katarákt bez vplyvu na zrak. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako užívanie kortikosteroidov a expozícia žiareniu), možné riziko pripisované liečbe ivakaftorom sa nedá vylúčiť. U pediatrických pacientov, ktorí začali liečbu ivakaftorom, sú odporúčané základné a následné oftalmologické vyšetrenia.

Obsah laktózy

Kalydeco obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ivakaftor je substrátom CYP3A4 a CYP3A5. Je slabým inhibítorom CYP3A a P-gp a potenciálnym inhibítorom CYP2C9. *In vitro* štúdie preukázali, že ivakaftor nie je substrátom pre P-gp.

Lieky ovplyvňujúce farmakokinetiku ivakaftoru:

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie ivakaftoru s rifampicínom, silným induktorom CYP3A, znížilo expozíciu ivakaftoru (AUC) o 89 % a znížilo expozíciu hydroxymetylivakaftoru (M1) v menšej miere ako expozíciu ivakaftoru. Súbežné podávanie ivakaftoru so silnými induktormi CYP3A, ako je rifampicín, rifabutín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní ivakaftoru so stredne silnými alebo slabými induktormi CYP3A nie je odporúčaná úprava dávky.

Inhibitory CYP3A

Ivakaftor je citlivý substrát CYP3A. Súbežné podávanie s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo expozíciu ivakaftoru (meranú ako plocha pod krivkou [AUC]) 8,5-násobne a zvýšilo expozíciu M1 v menšej miere ako expozíciu ivakaftoru. Pre súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A, ako je ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycín a klaritromycín, sa odporúča zníženie dávky ivakaftoru (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné podávanie s flukonazolom, stredne silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo expozíciu ivakaftoru 3-násobne a zvýšilo expozíciu M1 v menšej miere ako expozíciu ivakaftoru. Pre pacientov užívajúcich súbežne stredne silné inhibítory CYP3A, ako je flukonazol, erytromycín a verapamil, sa odporúča zníženie dávky ivakaftoru (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné podávanie ivakaftoru s grapefruitovým džúsom, ktorý obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré stredne silno inhibujú CYP3A, môže zvýšiť expozíciu ivakaftoru. Počas liečby ivakaftorom je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom, ktoré obsahujú grapefruit (pozri časť 4.2).

Potenciál ivakaftoru reagovať s transportérmi

In vitro štúdie preukázali, že ivakaftor nie je substrátom pre OATP1B1 ani OATP1B3. Ivakaftor a jeho metabolity sú *in vitro* substrátmi BCRP. Vzhľadom na jeho vysokú vnútornú priepustnosť a nízku pravdepodobnosť neporušeného vylúčenia, sa pri súbežnom podávaní inhibítorov BCRP nepredpokladá zmena expozície ivakaftoru a M1–IVA, pričom žiadne potenciálne zmeny v expozícii M6–IVA by nemali byť klinicky relevantné.

Ciprofloxacín

Súbežné podávanie ciprofloxacínu s ivakaftorom neovplyvňovalo expozíciu ivakaftoru. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania, ak je ivakaftor podávaný súbežne s ciprofloxacínom.

Lieky ovplyvňované ivakaftorom

Podanie ivakaftoru môže zvýšiť systémovú expozíciu liekov, ktoré sú citlivými substrátmi CYP2C9 a/alebo P-gp a/alebo CYP3A, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie.

Substráty CYP2C9

Ivakaftor môže inhibovať CYP2C9. Preto sa počas súbežného podávania ivakaftoru s warfarínom odporúča sledovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (*international normalised ratio*, INR). Ďalšie lieky, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu expozície, zahŕňajú glimepirid a glipizid; tieto lieky sa majú používať s opatrnosťou.

Digoxín a iné substráty P-gp

Súbežné podávanie s digoxínom, citlivým substrátom P-gp, zvýšilo expozíciu digoxínu 1,3-násobne, čo zodpovedá slabej inhibícii P-gp ivakaftorom. Podávanie ivakaftoru môže zvýšiť systémovú expozíciu liekov, ktoré sú citlivými substrátmi P-gp, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Pri súbežnom podávaní Kalydeca s digoxínom alebo inými substrátmi P-gp s úzkym terapeutickým indexom, ako sú cyklosporín, everolimus, sirolimus alebo takrolimus, sa má postupovať opatrne s primeraným sledovaním.

Substráty CYP3A

Súbežné podávanie s (perorálnym) midazolamom, citlivým substrátom CYP3A, zvýšilo expozíciu midazolamu 1,5-násobne, čo zodpovedá slabej inhibícii CYP3A ivakaftorom. Pri súbežnom podávaní s ivakaftorom nie je potrebná žiadna úprava dávkovania substrátov CYP3A, ako sú midazolam, alprazolam, diazepam alebo triazolam.

Hormonálna antikoncepcia

Ivakaftor sa skúmal s perorálnymi kontraceptívami obsahujúcimi estrogén/progesterón a zistilo sa, že nemá žiadny významný vplyv na expozíciu perorálneho kontraceptíva. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnych kontraceptív.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití ivakaftoru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu ivakaftoru počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ivakaftor a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie ivakaftoru do mlieka laktujúcich samíc potkanov. Z toho dôvodu riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu ivakaftorom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve ivakaftoru na fertilitu u ľudí. Ivakaftor mal vplyv na fertilitu u potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ivakaftor má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ivakaftor môže spôsobiť závraty (pozri časť 4.8) a preto pacienti, u ktorých sa objavili závraty, majú byť poučení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ príznaky neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov vo veku 6 rokov alebo starších sú bolesť hlavy (23,9 %), orofaryngeálna bolesť (22,0 %), infekcie horných dýchacích ciest (22,0 %), kongescia nosa (20,2 %), bolesť brucha (15,6 %), nazofaryngitída (14,7 %), hnačka (12,8 %), závrat (9,2 %), vyrážka (12,8 %) a baktérie v spúte (12,8 %). Zvýšenie hladín transamináz nastalo u 12,8 % pacientov liečených ivakaftorom oproti 11,5 % pacientov liečených placebom.

U pacientov od 2 do menej ako 6 rokov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami kongescia nosa (26,5 %), infekcie horných dýchacích ciest (23,5 %), zvýšenie hladín transamináz (14,7 %), vyrážka (11,8 %) a baktérie v spúte (11,8 %).

Závažné nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov užívajúcich ivakaftor, zahŕňali bolesť brucha a zvýšenie hladín transamináz (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované u ivakaftoru v klinických štúdiách (placebom kontrolované a nekontrolované štúdie), v ktorých bola dĺžka expozície ivakaftoru od 16 týždňov do 144 týždňov. Frekvencie nežiaducich reakcií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky prezentované v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest	veľmi časté
	nazofaryngitída	veľmi časté
	rinitída	časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	veľmi časté
	závraty	veľmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	bolesť ucha	časté
	neprijemný pocit v uchu	časté
	tinnitus	časté
	hyperémia tympanickej membrány	časté
	vestibulárna porucha	časté
	kongescia ucha	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	orofaryngeálna bolesť	veľmi časté
	kongescia nosa	veľmi časté
	kongescia sínusov	časté
	faryngeálny erytém	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	veľmi časté
	hnačka	veľmi časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšenie hladín transamináz	veľmi časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	veľmi časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	hrčka v prsníku	časté
	zápal prsníka	menej časté
	gynekomastia	menej časté
	porucha bradavky	menej časté
	bolesť bradavky	menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	baktérie v spúte	veľmi časté

Opis vybraných nežiaducich reakcií*Zvýšenia hladín transamináz*

Počas 48 týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdií 1 a 2 u pacientov vo veku 6 rokov a starších bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 , > 5 alebo $> 3 \times \text{ULN}$ 3,7 %, 3,7 % a 8,3 % u pacientov liečených ivakaftorom a 1,0 %, 1,9 % a 8,7 % u pacientov liečených placebom, v uvedenom poradí. Dvaja pacienti, jeden na placebo a jeden na ivakaftore, natrvalo ukončili liečbu z dôvodu zvýšených hladín transamináz, v oboch prípadoch boli $> 8 \times \text{ULN}$. U žiadneho pacienta liečeného ivakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz $> 3 \times \text{ULN}$ súvisiace so zvýšeným celkovým bilirubínom $> 1,5 \times \text{ULN}$. U pacientov liečených ivakaftorom väčšina zvýšení hladín transamináz až do $5 \times \text{ULN}$ ustúpila bez prerušenia liečby. U väčšiny pacientov bolo podávanie ivakaftoru prerušené pri zvýšení hladín transamináz $> 5 \times \text{ULN}$. Vo všetkých prípadoch, pri ktorých bolo podávanie prerušené kvôli zvýšeným hladinám transamináz a následne obnovené, bolo možné dávkovanie ivakaftoru úspešne obnoviť (pozri časť 4.4).

Počas placebom kontrolovaných štúdií fázy 3 (až 24 týždňov) s tezakaftorom/ivakaftorom bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 , > 5 alebo $> 3 \times \text{ULN}$ 0,2 %, 1,0 %, a 3,4 % u pacientov liečených tezakaftorom/ivakaftorom a 0,4 %, 1,0 % a 3,4 % u pacientov liečených placebom. Jeden pacient (0,2 %) liečený tezakaftorom/ivakaftorom a 2 pacienti (0,4 %) liečení placebom natrvalo ukončili liečbu z dôvodu zvýšených hladín transamináz. U žiadneho pacienta

liečeného tezakaftorom/ivakaftorom nedošlo k zvýšeniu hladín transamináz $> 3 \times \text{ULN}$ spojenému so zvýšením hladiny bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$.

Počas 24-týždňovej placebom kontrolovanej štúdie fázy 3 s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom boli tieto hodnoty 1,5 %, 2,5 %, a 7,9 % u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 1,0 %, 1,5 % a 5,5 % u pacientov liečených placebom. Incidencia nežiaducich reakcií zvýšení transamináz bola 10,9 % u pacientov liečených ivakaftorom v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 4,0 % u pacientov liečených placebom.

Pediatrická populácia

Bezpečnostné údaje ivakaftoru boli hodnotené u 6 pacientov vo veku od 4 mesiacov do menej ako 6 mesiacov, 11 pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 12 mesiacov, u 19 pacientov vo veku od 12 mesiacov do menej ako 24 mesiacov, u 34 pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov, 61 pacientov vo veku od 6 do menej ako 12 rokov a u 94 pacientov vo veku od 12 do menej ako 18 rokov.

Bezpečnostný profil je vo všeobecnosti konzistentný medzi pediatrickými pacientmi vo veku 4 mesiace a staršími a je tiež konzistentný s dospelými pacientmi.

Incidence elevácií transamináz (ALT alebo AST) pozorovaných v štúdiách 2, 5 a 6 (pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov), v štúdií 7 (pacienti vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov) a v štúdií 8 (pacienti vo veku od 6 mesiacov do menej ako 24 mesiacov) sú opísané v tabuľke 3. V placebom kontrolovaných štúdiách bola incidencia elevácií transamináz podobná u pacientov liečených ivakaftorom (15 %) a placebom (14,6 %). Maximálne zvýšenia hodnôt pečenevých funkčných testov boli vo všeobecnosti vyššie u pediatrických pacientov ako u starších pacientov. Vo všetkých populáciách sa maximálne zvýšenia hodnôt pečenevých funkcií vrátili na východiskové hodnoty po prerušení liečby a takmer vo všetkých prípadoch, kedy bolo podávanie prerušené kvôli zvýšeniu hladín transamináz a následne obnovené, bolo možné dávkovanie ivakaftoru úspešne obnoviť (pozri časť 4.4). Boli pozorované prípady naznačujúce pozitívnu rechallenge (znova sa vyskytujúce zvýšenia hladín transamináz po opätovnom podaní ivakaftoru). V štúdií 7 jeden pacient natrvalo ukončil liečbu ivakaftorom. V štúdií 8 nebol u žiadneho pacienta zvýšený celkový bilirubín ani žiaden pacient v žiadnej vekovej kohorte pacientov neukončil liečbu ivakaftorom kvôli zvýšeniu transamináz (opatrenia pri zvýšených hladinách transamináz pozri v časti 4.4).

Tabuľka 3: Elevácie transamináz u pacientov vo veku 4 mesiace až < 12 rokov liečených ivakaftorom v monoterapii

	n	% pacientov s $> 3 \times \text{ULN}$	% pacientov s $> 5 \times \text{ULN}$	% pacientov s $> 8 \times \text{ULN}$
6 rokov až < 12 rokov	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 roky až < 6 rokov	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 mesiacov až < 24 mesiacov	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
6 mesiacov až < 12 mesiacov	11	9,1 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
4 mesiace až < 6 mesiacov	6	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0,0 % (0)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum na predávkovanie ivakaftorom. Liečba predávkovania pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania vitálnych funkcií, testov funkcie pečene a sledovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá respiračného systému, ATC kód: R07AX02

Mechanizmus účinku

Ivakaftor je potenciátor proteínu CFTR, t.j. *in vitro* zvyšuje otváranie kanálu CFTR pre zlepšenie transportu chloridov pri určitých mutáciách vrátkovania (vymenovaných v časti 4.1) so zmenšenou pravdepodobnosťou otvárania kanálu v porovnaní s normálnym CFTR. Ivakaftor tiež zosilňoval pravdepodobnosť otvárania kanálu R117H-CFTR, ktorý má súčasne nízku pravdepodobnosť otvárania kanálu (vrátkovanie), aj zníženú amplitúdu kanálového toku (vodivosť). Mutácia G970R spôsobuje defektný zoster exónov, ktorý má za následok malé alebo nulové množstvo proteínu CFTR na bunkovom povrchu; to môže vysvetliť pozorované výsledky u subjektov s touto mutáciou v štúdiu 5 (pozri Farmakodynamické účinky a Klinická účinnosť a bezpečnosť).

In vitro reakcie pozorované v jedнокanálových patch clamp experimentoch za použitia membránových náplastí z buniek hľadavcov s expresiou mutantných foriem CFTR nevyhnutne nekorešponujú s *in vivo* farmakodynamickou odpoveďou (napr. chloridy v pote) alebo s klinickým prínosom. Presný mechanizmus, ktorý spôsobuje, že ivakaftor zosilňuje aktivitu otvárania normálnej a niektorej mutantnej formy CFTR v tomto systéme nebol úplne objasnený.

Farmakodynamické účinky

V štúdiách 1 a 2 u pacientov s mutáciou G551D jednej alely génu CFTR ivakaftor vyvolal rýchle (15 dní), výrazné (priemerná zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni bola -48 mmol/l [95 % IS -51, -45] a -54 mmol/l [95 % IS -62, -47] v uvedenom poradí) a pretrvávajúce (počas 48 týždňov) zníženia koncentrácie chloridov v pote.

V časti 1 štúdie 5 u pacientov, ktorí mali mutáciu vrátkovania génu CFTR inú ako G551D, vyvolala liečba ivakaftorom rýchlu (15 dní) a výraznú priemernú zmenu chloridov v pote oproti východiskovej hodnote o -49 mmol/l (95 % IS -57, -41) do 8. týždňa liečby. Avšak u pacientov s mutáciou G970R génu CFTR priemerná (SD) absolútna zmena chloridov v pote v 8. týždni bola -6,25 (6,55) mmol/l. Podobné výsledky ako v časti 1 boli pozorované v časti 2 tejto štúdie. Na vyšetrení v 4. týždni (4 týždne po ukončení podávania ivakaftoru) sa priemerné hodnoty chloridov v pote v každej skupine blížili k hodnotám pred začiatkom liečby.

V štúdiu 6 u pacientov vo veku 6 rokov a starších s CF a mutáciou R117H génu CFTR bol rozdiel v liečbe v priemernej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni -24 mmol/l (95 % IS -28, -20). V analýzach podskupín podľa veku bol u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších rozdiel v liečbe -21,87 mmol/l (95 % IS: -26,46; -17,28) a u pacientov vo veku 6 – 11 rokov -27,63 mmol/l (95 % IS: -37,16; -18,10). Do tejto štúdie boli zaradení dvaja pacienti vo veku 12 až 17 rokov.

V štúdiu 7 u pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov s mutáciou vrátkovania na minimálne 1 alely génu CFTR, ktorým bolo podávané buď 50 mg alebo 75 mg ivakaftoru dvakrát denne, bola stredná absolútna zmena od východiskovej hodnoty chloridov v pote -47 mmol/l (95 % IS -58, -36) v 24. týždni.

V štúdiu 8 u pacientov s CF vo veku menej ako 24 mesiacov bola v 24. týždni priemerná absolútna zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty $-65,1$ mmol/l (95 % IS $-74,1$; $-56,0$). Výsledky boli konzistentné pre skupiny pacientov vo veku 12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov, vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov aj vo veku 4 mesiace až menej ako 6 mesiacov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie 1 a 2: štúdie u pacientov s CF s mutáciou vrátkovania G551D

Účinnosť ivakaftoru sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, multicentrických štúdiách fázy 3 s klinicky stabilnými pacientmi s CF, ktorí mali mutáciu *G551D* génu *CFTR* na minimálne 1 alele a mali predpokladaný $FEV_1 \geq 40$ %.

Pacienti v oboch štúdiách boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali buď 150 mg ivakaftoru alebo placebo každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuky počas 48 týždňov okrem svojich predpísaných terapií CF (napr. tobramycín, dornáza alfa). Používanie inhalačného hypertonického chloridu sodného nebolo povolené.

Štúdia 1 hodnotila 161 pacientov vo veku 12 rokov alebo starších; 122 (75,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* druhej alely. Na začiatku štúdie užívali pacienti v placebovej skupine niektoré lieky s vyššou frekvenciou ako v skupine s ivakaftorom. Tieto lieky zahŕňali dornázu alfa (73,1 % oproti 65,1 %), salbutamol (53,8 % oproti 42,2 %), tobramycín (44,9 % oproti 33,7 %) a salmeterol/flutikazón (41,0 % oproti 27,7 %). Na začiatku bol priemerný predpokladaný FEV_1 63,6 % (rozmedzie: 31,6 % až 98,2 %) a priemerný vek 26 rokov (rozmedzie: 12 až 53 rokov).

Štúdia 2 hodnotila 52 pacientov vo veku 6 až 11 rokov v čase skríningu; priemerná (SD) telesná hmotnosť bola 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* druhej alely. Na začiatku bol priemerný predpokladaný FEV_1 84,2 % (rozmedzie: 44,0 % až 133,8 %) a priemerný vek 9 rokov (rozmedzie: 6 až 12 rokov); 8 (30,8 %) pacientov v placebovej skupine a 4 (15,4 %) pacienti v skupine s ivakaftorom mali FEV_1 menej ako 70 % predpokladanej východiskovej hodnoty.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v oboch štúdiách bola priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni liečby v percentách.

Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách bol 10,6 percentuálnych bodov (8,6; 12,6) v štúdiu 1 a 12,5 percentuálnych bodov (6,6; 18,3) v štúdiu 2. Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej relatívnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách bol 17,1 % (13,9; 20,2) v štúdiu 1 a 15,8 % (8,4; 23,2) v štúdiu 2. Priemerná zmena FEV_1 (l) od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni bola 0,37 l v skupine s ivakaftorom a 0,01 l v placebovej skupine v štúdiu 1 a 0,30 l v skupine s ivakaftorom a 0,07 l v placebovej skupine v štúdiu 2. V oboch štúdiách mali zlepšenia FEV_1 rýchly nástup (15 dní) a pretrvávali počas 48 týždňov.

Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách u pacientov vo veku 12 až 17 rokov v štúdiu 1 bol 11,9 percentuálnych bodov (5,9; 17,9). Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách u pacientov s východiskovou predpokladanou hodnotou FEV_1 väčšou ako 90 % bol 6,9 percentuálnych bodov (-3,8; 17,6) v štúdiu 2.

Výsledky klinicky významných sekundárných koncových ukazovateľov sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Účinok ivakaftoru na iné koncové ukazovatele účinnosti v štúdiách 1 a 2

Koncový ukazovateľ	Štúdia 1		Štúdia 2	
	Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	P hodnota	Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	P hodnota
Priemerná absolútna zmena v skóre CFQ-R^b respiračnej domény oproti východiskovej hodnote (body)^c				
do 24. týždňa	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
do 48. týždňa	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relatívne riziko pľúcnej exacerbácie				
do 24. týždňa	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
do 48. týždňa	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Priemerná absolútna zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote (kg)				
v 24. týždni	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
v 48. týždni	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Priemerná absolútna zmena BMI oproti východiskovej hodnote (kg/m²)				
v 24. týždni	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
v 48. týždni	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v z-skóre				
z-skóre hmotnosti vzhľadom na vek v 48. týždni	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
z-skóre BMI vzhľadom na vek v 48. týždni	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

IS: interval spoľahlivosti; NA: neanalyzovateľné z dôvodu nízkej incidencie príhod

^a Rozdiel v liečbe = účinok ivakaftoru – účinok placebo

^b CFQ-R: Revidovaný dotazník cystickej fibrózy je meradlo kvality života súvisiacej so zdravím pre CF, špecifický pre ochorenie.

^c Údaje štúdie 1 boli združené z CFO-R pre dospelých/dospievajúcich a CFO-R pre deti vo veku 12 až 13 rokov; údaje štúdie 2 boli získané z CFO-R pre deti vo veku 6 až 11 rokov.

^d Hazard ratio do prvej pľúcnej exacerbácie

^e U osôb vo veku do 20 rokov (CDC rastové grafy)

Štúdia 5: štúdia u pacientov s CF s mutáciami vrátkovania inými ako G551D

Štúdia 5 bola dvojdielna, randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebo kontrolovaná, skrížená štúdia (časť 1) fázy 3, nasledovaná 16-týždňovým, otvoreným predĺžením (časť 2) na posúdenie účinnosti a bezpečnosti ivakaftoru u pacientov s CF vo veku 6 rokov a starších, ktorí majú mutáciu G970R alebo mutáciu vrátkovania génu CFTR inú ako G551D (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P alebo G1349D).

V časti 1 boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie buď 150 mg ivakaftoru alebo placebo každých 12 hodín spolu s jedlom obsahujúcim tuk 8 týždňov navyše k ich predpísanej terapii CF a prešli na ďalšiu liečbu ďalších 8 týždňov po 4-8 týždňoch obdobia bez lieku. Použitie inhalačného hypertonického solného roztoku nebolo povolené. V časti 2 všetci pacienti dostávali ivakaftor ako je uvedené v časti 1, počas ďalších 16 týždňov. Trvanie nepretržitej liečby ivakaftorom bolo 24 týždňov u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie časti 1 placebo/ivakaftor a 16 týždňov u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie časti 1 ivakaftor/placebo.

Bolo zaradených tridsaťdeväť pacientov (priemerný vek 23 rokov) s východiskovou hodnotou predpokladaného FEV₁ ≥ 40 % (priemerný predpokladaný FEV₁ 78 % [rozmedzie: 43 % až 119 %]).

62 % z nich (24/39) nieslo mutáciu *F508del* génu *CFTR* v druhej alele. Do časti 2 pokračovalo celkom 36 pacientov (18 na každú liečebnú sekvenciu).

V časti 1 štúdie 5 bolo priemerné percento predpokladaného FEV₁ na začiatku liečby u pacientov liečených placebom 79,3 %, kým u pacientov liečených ivakaftorom bola táto hodnota 76,4 %. Priemerné celkové po-východiskové hodnoty boli 76,0 % resp. 83,7 %. Priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV₁ (primárny koncový ukazovateľ) od východiskovej hodnoty do 8. týždňa v percentách bola 7,5 % v období ivakaftoru a -3,2 % v období placeba. Zistený rozdiel liečby (95 % IS) medzi ivakaftorom a placebom bol 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Vplyv ivakaftoru na celkovú populáciu štúdie 5 (vrátane sekundárnych koncových ukazovateľov absolútnej zmeny v BMI v 8. týždni liečby a absolútnej zmeny skóre respiračnej domény CFQ-R do 8. týždňa liečby) a individuálnej mutácie (absolútna zmena chloridov v pote a v percentách predpokladaného FEV₁ v 8. týždni) je uvedený v tabuľke 5. Na základe klinickej (percento predpokladaného FEV₁) a farmakodynamickej (chloridy v pote) odpovede na ivakaftor, účinnosť u pacientov s mutáciou *G970R* nemohla byť stanovená.

Tabuľka 5: Vplyv ivakaftoru na premenné účinnosti v celkovej populácii a pre špecifické mutácie *CFTR*

Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV ₁		BMI (kg/m ²)	CFQ- R skóre respiračnej domény (body)
do 8. týždňa		v 8. týždni	do 8. týždňa
Všetci pacienti (N=39) Výsledky uvedené ako priemerná (95 % IS) zmena oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených ivakaftorom vs liečených placebom:			
10,7 (7,3; 14,1)		0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Pacienti zoskupení podľa typov mutácie (n) Výsledky uvedené ako priemerná (minimálna, maximálna) zmena oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených ivakaftorom v 8. týždni*:			
Mutácia (n)	Absolútna zmena chloridov v pote (mmol/l)		Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV ₁ (percentuálne body)
	v 8. týždni		v 8. týždni
<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)

* Štatistické testovanie nebolo vykonané z dôvodu malého počtu jednotlivých mutácií.

[†] Odráža výsledky od jediného pacienta s mutáciou *G551S* s údajmi v 8. týždni.

^{††} n=3 pre analýzu absolútnej zmeny chloridov v pote

[#] Spôsobuje defektný zostrih exónov, ktorý má za následok malé alebo nulové množstvo proteínu CFTR na bunkovom povrchu.

V časti 2 štúdie 5, priemer (SD) absolútnej zmeny v percentách predpokladaného FEV₁ po 16 týždňoch (u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie ivakaftor/placebo v časti 1) kontinuálnej liečby ivakaftorom bol 10,4 % (13,2 %). Na nasledujúcom vyšetrení, 4 týždne po skončení podávania ivakaftoru, stredná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ z časti 2 v 16. týždni bola 5,9 % (9,4 %). U pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie placebo/ivakaftor v časti 1 došlo k ďalšej zmene priemeru (SD) v percentách 3,3 % (9,9 %)

predpokladaného FEV₁ po ďalších 16 týždňoch liečby ivakaftorom. Na nasledujúcom vyšetrení, 4 týždne po skončení podávania ivakaftoru, stredná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ z časti 2 v 16. týždni bola -7,4 % (5,5 %).

Štúdia 3: štúdia u pacientov s CF s mutáciou F508del génu CFTR

Štúdia 3 (časť A) bola 16-týždňová, 4:1 randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 2 s paralelnou skupinou s ivakaftorom (150 mg každých 12 hodín) u 140 pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších, ktorí boli homozygotní pre mutáciu F508del génu CFTR a ktorí mali predpokladaný FEV₁ ≥ 40 %.

Priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV₁ (primárny koncový ukazovateľ účinnosti) od východiskovej hodnoty po 16. týždeň v percentách bola 1,5 percentuálnych bodov v skupine s ivakaftorom a -0,2 percentuálnych bodov v placebovej skupine. Odhadovaný rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo bol 1,7 percentuálnych bodov (95 % IS -0,6; 4,1); tento rozdiel nebol štatisticky významný ($P = 0,15$).

Štúdia 4: otvorené predĺženie štúdie

V štúdiu 4 sa pacienti, ktorí riadne ukončili liečbu v štúdiu 1 a 2 placebo, nastavili na liečbu ivakaftorom, zatiaľ čo pacienti liečení v štúdiu 1 a 2 ivakaftorom pokračovali v tejto liečbe počas minimálne 96 týždňov, t.j. dĺžka liečby ivakaftorom bola najmenej 96 týždňov u pacientov v skupine placebo/ivakaftor a najmenej 144 týždňov u pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor.

Stoštyridsaťštyri (144) pacientov zo štúdie 1 bolo zaradených do štúdie 4, 67 do skupiny placebo/ivakaftor a 77 do skupiny ivakaftor/ivakaftor. Štyridsaťosem (48) pacientov zo štúdie 2 bolo zaradených do štúdie 4, 22 do skupiny placebo/ivakaftor a 26 do skupiny ivakaftor/ivakaftor.

Tabuľka 6 ukazuje výsledok priemernej (SD) absolútnej zmeny v percentách predpokladaného FEV₁ pre obe skupiny pacientov. Pre pacientov v skupine placebo/ivakaftor je východiskové percento predpokladaného FEV₁ ako v štúdiu 4, kým pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor je východisková hodnota ako v štúdiu 1 a 2.

Tabuľka 6: Vplyv ivakaftoru na predpokladanú hodnotu FEV₁ vyjadrenú v percentách v štúdiu 4

Pôvodná skupina a liečebná skupina	Dĺžka liečby ivakaftorom (týždne)	Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV ₁ (percentuálne body) od východiskovej hodnoty	
		N	Priemerná (SD)
Štúdia 1			
Ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Štúdia 2			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Liečba uskutočnená počas fázy 3 zaslepenej kontrolovanej 48-týždňovej štúdie.

[†] Zmena oproti východiskovej hodnote predchádzajúcej štúdie po 48 týždňoch liečby placebo.

Keď je priemerná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ porovnávaná s východiskovou hodnotou zo štúdie 4 pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor ($n = 72$) zaradených zo štúdie 1, priemerná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ bola 0,0 % (9,05), kým pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor ($n = 25$) zaradených zo štúdie 2 bola táto hodnota 0,6 % (9,1). To poukazuje na to, že pacienti v skupine ivakaftor/ivakaftor si udržali zlepšenie

pozorované v 48. týždni počiatočnej štúdie (0. deň až 48. týždeň) v percentách predpokladaného FEV₁ až do 144. týždňa. K žiadnemu ďalšiemu zlepšeniu v štúdiu 4 nedošlo (počas 48. týždňa až 144. týždňa).

Pre pacientov v skupine placebo/ivakaftor zo štúdie 1, bola ročná miera pľúcnej exacerbácie vyššia v počiatočnej štúdiu, kedy pacienti užívali placebo (1,34 prípadov/rok) ako počas následnej štúdie 4, kedy boli pacienti prestavení na ivakaftor (0,48 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa, a 0,67 prípadov/rok počas 48. až 96. týždňa). Pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor zo štúdie 1, bola ročná miera pľúcnej exacerbácie 0,57 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa, kedy pacienti užívali ivakaftor. Keď boli pacienti zaradení do štúdie 4, ročná miera pľúcnej exacerbácie bola 0,91 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa a 0,77 prípadov/rok počas 48. až 96. týždňa.

Pre pacientov zaradených zo štúdie 2 bol počet prípadov celkovo nízky.

Štúdia 6: štúdia u pacientov s CF s mutáciou R117H génu CFTR

V štúdiu 6 sa hodnotilo 69 pacientov vo veku 6 rokov alebo starších; 53 (76,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* na druhej alele. Potvrdené poly-T varianty *R117H* boli *5T* u 38 pacientov a *7T* u 16 pacientov. Východiskový priemerný predpokladaný FEV₁ bol 73 % (rozmedzie: 32,5 % až 105,5 %) a priemerný vek bol 31 rokov (rozmedzie: 6 až 68 rokov). Priemerná absolútna zmena od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách predpokladaného FEV₁ (primárny koncový ukazovateľ účinnosti) bol 2,57 percentuálnych bodov v skupine s ivakaftorom a 0,46 percentuálnych bodov v skupine s placebom. Odhadovaný rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo bol 2,1 percentuálnych bodov (95 % IS -1,1; 5,4).

Vopred plánovaná analýza podskupín sa uskutočnila u pacientov vo veku 18 rokov a starších (26 pacientov na placebo a 24 na ivakaftore). Liečba ivakaftorom mala za následok priemernú absolútnu zmenu v percentách predpokladaného FEV₁, od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni 4,5 percentuálneho bodu v skupine na ivakaftore oproti -0,46 percentuálneho bodu v placebovej skupine. Odhadovaný rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo bol 5,0 percentuálnych bodov (95 % IS 1,1; 8,8).

V analýze podskupín u pacientov s potvrdenou genetickou variantou *R117H-5T* bol rozdiel v priemernej absolútnej zmene od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percente predpokladaného FEV₁ medzi ivakaftorom a placebom 5,3 % (95 % IS 1,3; 9,3). U pacientov s potvrdenou genetickou variantou *R117H-7T* bol rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo 0,2 % (95 % IS -8,1; 8,5).

Čo sa týka premenných sekundárnej účinnosti, nepozorovali sa žiadne rozdiely v liečbe pri ivakaftore oproti placebo v absolútnej zmene BMI od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni liečby alebo v čase do prvej pľúcnej exacerbácie. Rozdiely v liečbe sa pozorovali v absolútnej zmene v skóre CFQ-R respiračnej domény v 24. týždni liečby (rozdiel v liečbe ivakaftoru oproti placebo bol 8,4 [95 % IS 2,2; 14,6] bodov) a v priemernej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty (pozri Farmakodynamické účinky).

Štúdia 7: štúdia u pediatrických pacientov s CF vo veku od 2 do menej ako 6 rokov s G551D alebo inou mutáciou vrátkovania

Farmakokinetický profil, bezpečnosť a účinnosť ivakaftoru u 34 pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov s CF, ktorí mali mutácie *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R* v géne *CFTR* boli hodnotené v 24 týždňovej, nekontrolovanej štúdiu s ivakaftorom (pacienti s hmotnosťou nižšou ako 14 kg dostávali ivakaftor 50 mg a pacienti s hmotnosťou 14 kg alebo viac dostávali ivakaftor 75 mg). Ivakaftor bol podávaný perorálne každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuk, navyše k ich predpísaným CF terapiám.

Pacienti v štúdiu 7 boli vo veku 2 až menej ako 6 rokov (priemerný vek 3 roky). Dvadsaťšesť pacientov z 34 zúčastnených (76,5%) malo *CFTR* genotyp *G551D/F508del* s iba 2 pacientmi

s mutáciou inou ako *G551D (S549N)*. Priemerná hodnota (SD) chloridov v pote na začiatku štúdie (n=25) bola 97,88 mmol/l (14,00). Priemerná hodnota (SD) fekálnej elastázy 1 na začiatku štúdie (n=27) bola 28 µg/g (95).

Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti bol vyhodnotený až do 24. týždňa (pozri časť 4.8). Sekundárne a prieskumné cieľové ukazovatele účinnosti boli hodnotené ako absolútna zmena od východiskovej hodnoty chloridov v pote počas 24 týždňov liečby, absolútna zmena od východiskových hodnôt hmotnosti, indexu telesnej hmotnosti (BMI) a postavy (podporené z-skóre hmotnosti, BMI a postavy) po 24 týždňoch liečby a merania pankreatickej funkcie, ako napríklad fekálnej elastázy 1. Údaje o percentách predpokladaného FEV₁ (prieskumný koncový ukazovateľ) boli k dispozícii u 3 pacientov v skupine na 50 mg ivakaftoru a u 17 pacientov v skupine s dávkovaním 75 mg.

Priemerná (SD) celková (pre obe dávkovacie skupiny ivakaftoru spolu) absolútna zmena od východiskovej hodnoty BMI v 24. týždni bola 0,32 kg/m² (0,54) a priemerná (SD) celková zmena BMI pre vekové z-skóre bola 0,37 (0,42). Priemerná (SD) celková zmena z-skóre postavy vzhľadom na vek bola -0,01 (0,33). Priemerná (SD) celková zmena od východiskovej hodnoty fekálnej elastázy 1 (n=27) bola 99,8 µg/g (138,4). Šesť pacientov s východiskovou hodnotou pod 200 µg/g dosiahlo v 24. týždni hodnotu ≥ 200 µg/g. Priemerná (SD) celková zmena v percentách predpokladaného FEV₁ od východiskovej hodnoty v 24. týždni (prieskumný koncový ukazovateľ) bola 1,8 (17,81).

Štúdia 8: štúdia u pediatrických pacientov s CF vo veku menej ako 24 mesiacov

Farmakokinetický profil, bezpečnosť a účinnosť ivakaftoru u pacientov s CF vo veku od 4 mesiacov do menej ako 24 mesiacov sa hodnotili v kompletnej kohorte pacientov v pokračovacej, otvorenej klinickej štúdii fázy 3 v trvaní 24 týždňov u pacientov vo veku menej ako 24 mesiacov (štúdia 8).

Časť B štúdie 8 sa zúčastnilo 19 pacientov vo veku od 12 mesiacov do menej ako 24 mesiacov (priemerný vek pri zaradení 15,2 mesiaca), z ktorých 18 dokončilo 24-týždňové obdobie liečby, 11 pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 12 mesiacov (priemerný vek pri zaradení 9,0 mesiacov), z ktorých všetkých 11 dokončilo 24-týždňové obdobie liečby a 6 pacientov vo veku od 4 mesiacov do menej ako 6 mesiacov (priemerný vek pri zaradení 4,5 mesiaca), z ktorých všetkých 6 dokončilo 24-týždňové obdobie liečby. Pacienti dostávali ivakaftor 25 mg, 50 mg alebo 75 mg podľa ich veku a hmotnosti pri každej návšteve (pozri časť 4.2). Ivakaftor sa podával perorálne každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuky. Pacienti pokračovali s ich predpísanou štandardnou liečbou CF.

Primárny koncový ukazovateľ bezpečnosti v časti B štúdie 8 sa hodnotil počas 24 týždňov (pozri časť 4.8). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi bolo hodnotenie farmakokinetiky a absolútna zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty počas 24 týždňov liečby (pozri Farmakodynamické účinky). Terciárne koncové ukazovatele zahŕňali meranie účinnosti, napr. stanovenie hodnôt fekálnej elastázy 1 a parametrov rastu.

U pacientov vo veku od 4 mesiacov do menej ako 24 mesiacov, u ktorých boli dostupné obidve hodnoty, pri zaradení a v 24. týždni, boli priemerné (SD) z-skóre hmotnosti vzhľadom na vek, dĺžky vzhľadom na vek a hmotnosti vzhľadom na dĺžku uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Účinnosť ivakaftoru na rastové parametre u pacientov vo veku od 4 mesiacov do menej ako 24 mesiacov s hodnotami pri zaradení a v 24. týždni

Parameter	Počet pacientov	Hodnoty pri zaradení		Absolútna zmena v 24. týždni	
		Priemer (SD)	Medián (min, max)	Priemer (SD)	Medián (min, max)
Z-skóre hmotnosti vzhľadom na vek	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54; 1,63]
Z-skóre dĺžky vzhľadom na vek	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81; 3,38]
Z-skóre hmotnosti vzhľadom na dĺžku	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04; 2,22]

U pacientov vo veku 4 mesiace až menej ako 24 mesiacov, u ktorých boli dostupné obidve hodnoty, pri zaradení a v 24. týždni, bola u 18 pacientov funkcia pankreasu pri zaradení nedostatočná (definované ako hodnoty fekálnej elastázy 1 < 200 µg/g) s priemernými (SD) hodnotami fekálnej elastázy 1 pri zaradení a v 24. týždni 25,5 µg/g (27,6) a 253,6 µg/g (128,3), v uvedenom poradí (priemerná [SD] absolútna zmena bola 228,41 µg/g [128,3]). Výsledky boli konzistentné pre skupiny pacientov vo veku 12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov, vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov aj vo veku 4 mesiace až menej ako 6 mesiacov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Kalydecom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s cystickou fibrózou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ivakaftoru je podobná u zdravých dospelých dobrovoľníkov a u pacientov s CF.

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 150 mg zdravým dobrovoľníkom po jedle boli priemerné hodnoty (\pm SD) AUC a C_{max} 10 600 (5 260) ng*h/ml a 768 (233) ng/ml, v uvedenom poradí. Po podaní dávky každých 12 hodín sa plazmatické koncentrácie ivakaftoru v rovnovážnom stave dosiahli na 3. až 5. deň s pomerom akumulácie pohybujúcim sa od 2,2 do 2,9.

Absorpcia

Po viacnásobnom podaní perorálnej dávky ivakaftoru sa expozícia ivakaftoru zvyčajne zvýšila s dávkou od 25 mg každých 12 hodín do 450 mg každých 12 hodín. Pri podávaní s jedlom obsahujúcim tuky sa expozícia ivakaftoru zvýšila približne 2,5- až 4-násobne. Preto sa má ivakaftor podávať s jedlom obsahujúcim tuky. Medián (rozmedzie) t_{max} je približne 4,0 (3,0; 6,0) hodiny po podaní po jedle.

Granulát ivakaftoru (2 × 75 mg vrecká) mal podobnú biologickú dostupnosť ako 150 mg tablety pri podávaní s jedlom s obsahom tuku zdravým dospelým jedincom. Pomer geometrických priemerov stanovených metódou najmenších štvorcov (90 % CI) pre granulát v porovnaní s tabletami bol 0,951 (0,839; 1,08) pre AUC_{0-∞} a 0,918 (0,750; 1,12) pre C_{max} . Účinok potravy na absorpciu ivakaftoru je podobný pre obe formy, t.j. tablety i granulát.

Distribúcia

Približne 99 % ivakaftoru sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na alfa 1-kyslý glykoproteín a albumín. Ivakaftor sa neviaže na ľudské červené krvinky.

Po perorálnom podaní ivakaftoru 150 mg každých 12 hodín počas 7 dní zdravým dobrovoľníkom po jedle bol priemerný (\pm SD) zdanlivý distribučný objem 353 (122) l.

Biotransformácia

Ivakaftor sa u ľudí extenzívne metabolizuje. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačujú, že ivakaftor je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A. M1 a M6 sú dva hlavné metabolity ivakaftoru u ľudí. M1 má približne jednu šestinú z účinku ivakaftoru a považuje sa za farmakologicky aktívny. M6 má menej ako jednu päťdesiatinu z účinku ivakaftoru a nepovažuje sa za farmakologicky aktívny.

Vplyv heterozygotného genotypu CYP3A4*22 na expozície ivakaftoru je konzistentný s vplyvom súbežného podávania slabých inhibítorov CYP3A4, čo nie je klinicky významné. Úprava dávky tezakaftoru, ivakaftoru a elexakaftoru sa nepokladá za potrebnú. U pacientov s homozygotným genotypom CYP3A4*22 sa predpokladá, že vplyv bude silnejší. Avšak, pre týchto pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Eliminácia

Po perorálnom podaní u zdravých dobrovoľníkov sa väčšina ivakaftoru (87,8 %) eliminovala v stolici po metabolickej premene. Hlavné metabolity M1 a M6 tvoria približne 65 % celkovej dávky eliminovanej 22 % ako M1 a 43 % ako M6. Ivakaftor sa vylučuje v malom množstve močom v nezmenenej forme. Zdanlivý terminálny polčas je približne 12 hodín po jednorazovej dávke podanej po jedle. Zdanlivý klírens (CL/F) ivakaftoru bol podobný u zdravých jedincov a u pacientov s CF. Priemerná hodnota (\pm SD) CL/F pre jednorazovú dávku 150 mg bola 17,3 (8,4) l/h u zdravých jedincov.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ivakaftoru je zvyčajne lineárna pokiaľ ide o čas alebo dávku pohybujúcu sa od 25 mg do 250 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej dávke 150 mg ivakaftoru dospelé osoby so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 až 9) mali podobné C_{max} ivakaftoru (priemer [\pm SD] 735 [331] ng/ml), avšak približne dvojnásobné zvýšenie $AUC_{0-\infty}$ ivakaftoru (priemer [\pm SD] 16 800 [6 140] ng*h/ml) v porovnaní so zdravými demograficky zodpovedajúcimi jedincami. Simulácie predpokladanej expozície ivakaftoru v rovnovážnom stave preukázali, že pri znížení dávky zo 150 mg každých 12 hodín na 150 mg jedenkrát denne sú hodnoty C_{min} v rovnovážnom stave u dospelých so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene porovnateľné ako u dospelých bez poruchy funkcie pečene pri dávke 150 mg každých 12 hodín. Na základe týchto výsledkov sa pre pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene odporúča upravený režim Kalydeca ako monoterapie (pozri časť 4.2).

Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre 10 až 15) na farmakokinetiku ivakaftoru sa neskúmal. Rozsah zvýšenia expozície u týchto pacientov nie je známy, ale predpokladá sa, že je väčší ako bol pozorovaný u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Použitie Kalydeca u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa preto neodporúča, pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká (pozri časti 4.2 a 4.4).

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili farmakokinetické štúdie s ivakaftorom. Vo farmakokinetickej štúdiu u ľudí sa zistila minimálna eliminácia ivakaftoru a jeho metabolitov v moči (len 6,6 % celkovej rádioaktivity sa vylúčilo v moči). Ivakaftor sa len v zanedbateľnom množstve vylučoval močom v nezmenenej forme (menej ako 0,01 % po jednorazovej perorálnej dávke 500 mg).

V prípade miernej a stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky. Opatrnosť sa však odporúča pri podávaní ivakaftoru pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menší alebo rovný 30 ml/min) alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemala rasa klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ivakaftoru u pacientov europoidnej rasy (n = 379) a pacientov iných rás (n = 29).

Pohlavie

Farmakokinetické parametre ivakaftoru sú podobné u mužov a žien.

Starší ľudia

Klinické štúdie ivakaftoru ako monoterapie nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších, aby stanovili, či farmakokinetické parametre sú alebo nie sú podobné ako u mladších dospelých.

Pediatrická populácia

Predpovedaná expozícia ivakaftoru založená na pozorovaných koncentráciách ivakaftoru vo fáze 2 a 3 štúdií, ako je stanovené pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy, je prezentovaná podľa vekových skupín v tabuľke 8.

Tabuľka 8. Priemerná (SD) expozícia ivakaftoru podľa vekových skupín

Veková skupina	Dávka	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
4 mesiace až menej ako 6 mesiacov (≥ 5 kg)	25 mg každých 12 h	371 (183)	6 480 (2 520)
6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov (5 kg až < 7 kg)*	25 mg každých 12 h	336	5 410
6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov (7 kg až < 14 kg)	50 mg každých 12 h	508 (252)	9 140 (4 200)
12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov (7 kg až < 14 kg)	50 mg každých 12 h	440 (212)	9 050 (3 050)
12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	451 (125)	9 600 (1 800)
2 až 5 rokov (< 14 kg)	50 mg každých 12 h	577 (317)	10 500 (4 260)
2 až 5 rokov (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	629 (296)	11 300 (3 820)
6 až 11 rokov (≥ 14 kg až < 25 kg) †	75 mg každých 12 h	641 (329)	10 760 (4 470)
6 až 11 rokov (≥ 25 kg) †	150 mg každých 12 h	958 (546)	15 300 (7 340)
12 až 17 rokov	150 mg každých 12 h	564 (242)	9 240 (3 420)
Dospelí (≥ 18 rokov)	150 mg každých 12 h	701 (317)	10 700 (4 100)

* Hodnoty získané z údajov od jedného pacienta; štandardná odchýlka nebola hlásená.

† Expozície u 6- až 11-ročných boli predikované na základe simulácií z populačných FK modelov s použitím údajov získaných od tejto vekovej skupiny

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Gravidita a fertilita

Ivakaftor bol spojený s miernym znížením hmotnosti semenných včkov, poklesom celkového indexu fertility a množstva gravidít u samíc spárených s liečenými samcami, a významným znížením počtu žltých teliesok a implantačných miest s následným znížením priemernej veľkosti vrhu a priemerného počtu životaschopných embrií na vrh u liečených samíc. Hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No-Observed-Adverse-Effect-Level*, NOAEL) na zistenie fertility poskytuje úroveň expozície zodpovedajúcu približne 4-násobku systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podávaní vo forme ivakaftoru v monoterapii u dospelých ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD). U gravidných samíc potkanov a králikov sa pozoroval placentárny prenos ivakaftoru.

Peri- a postnatálny vývoj

Ivakaftor znížil indexy prežitia a laktácie, a spôsobil zníženie telesnej hmotnosti mláďat. NOAEL pre životaschopnosť a rast potomstva poskytuje úroveň expozície zodpovedajúcu približne 3-násobku systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podávaní vo forme ivakaftoru v monoterapii u dospelých ľudí pri MRHD.

Štúdie na mláďatách

Prípady katarakty boli pozorované u mláďat potkanov dávkových od 7. do 35. postnatálneho dňa pri hladinách expozície ivakaftoru zodpovedajúcich 0,22-násobku MRHD na základe systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podávaní vo forme ivakaftoru v monoterapii. Toto zistenie nebolo pozorované u plodov pochádzajúcich od potkaních samíc liečených ivakaftorom v 7. až 17. deň gestácie, u potkaních mláďat exponovaných ivakaftoru požitím mlieka až do 20. postnatálneho dňa, u 7 týždňov starých potkanov ani u 3,5-5 mesiacov starých psov liečených ivakaftorom. Potenciálny význam týchto zistení u ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

koloidný bezvodý oxid kremičitý
sodná soľ kroskarmelózy
acetát sukcinát hypromelózy
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
manitol
sukralóza
laurylsíran sodný (E487)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po zmiešaní je zmes stabilná jednu hodinu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrecko BOPET/PE/Foil/PE (biaxiálne orientovaný polyetylén/fólia/polyetylén).

Veľkosť balenia je 56 vreciek (obsahuje 4 samostatné obaly so 14 vreckami v obale)

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok neupoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/003

EU/1/12/782/004

EU/1/12/782/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. júl 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. apríl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Veľká Británia (Severné Írsko)

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSURs tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Dlhodobá štúdia účinnosti za účelom porovnania progresie ochorenia u detí s CF s určitou mutáciou ovplyvňujúcou vrátkovanie, ktoré sú pri začatí liečby Kalydecom vo veku 2 až 5 rokov, oproti progresii ochorenia súbežnej odpovedajúcej kohorty detí s CF, ktoré nikdy neboli liečené Kalydecom.	Predbežná analýza 1: December 2017 Predbežná analýza 2: December 2019 Predbežná analýza 3: December 2021 Finálny report: December 2023

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BLISTER - BALENIE S OBSAHOM 56 TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Tablety nelámate, nežuvajte, ani nerozpúšťajte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 150 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE – BALENIE S OBSAHOM 56 TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg tablety
ivacaftorum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE PÚZDRA NA BLISTRE - BALENIE S OBSAHOM 28
TABLIET**

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár.

Užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Tablety nelámate, nežuvajte, ani nerozpúšťajte.

Zatvorte zasunutím tejto časti.

Otvorte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 150 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PÚZDRA NA BLISTRE S OBSAHOM 28 TABLET

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár.

Užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Tablety nelámate, nežuvajte, ani nerozpúšťajte.

Po Ut St Št Pi So Ne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE- BALENIE S OBSAHOM 28 TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg tablety
ivacaftorum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE PÚZDRA NA BLISTRE - BALENIE
S OBSAHO 28 TABLET**

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár.

Užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Tablety nelámate, nežuvajte, ani nerozpúšťajte.

Zatvorte zasunutím tejto časti.

Otvorte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 75 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PÚZDRA NA BLISTRE S OBSAHOM 28 TABLET

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár.

Užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Tablety nelámate, nežuvajte, ani nerozpúšťajte.

Po Ut St Št Pi So Ne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE – BALENIE S OBSAHO M 28 TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg tablety
ivacaftorum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE FEAŠU

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Tablety nelámate, nežuvajte, ani nerozpúšťajte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 150 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČÍAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU1/12/782/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 25 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

56 vreciek

4 samostatné obaly so 14 vreckami v obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Zmiešajte celý obsah vrecka s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny v izbovej teplote alebo nižšej, vhodných podľa veku. Je nutné skonzumovať všetku zmes.

Užite do jednej hodiny po zmiešaní. Tesne pred alebo tesne po podaní má byť užitú jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuk.

Tu nadvihnite a otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU1/12/782/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 25 mg granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA STREDNOM OBALE

OBAL PRE VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 25 mg ivakaftoru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

14 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Zmiešajte celý obsah vrecka s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny v izbovej teplote alebo nižšej, vhodných podľa veku. Je nutné skonzumovať všetku zmes.

Užite do jednej hodiny po zmiešaní. Tesne pred alebo tesne po podaní má byť užitú jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuk.

Použite všetky 7 dňové dávky, kým otvoríte nový obal.

Ráno

Večer

Po Ut St Št Pi So Ne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKÁ**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kalydeco 25 mg granulát
ivacaftorum
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 50 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

56 vreciek

4 samostatné obaly so 14 vreckami v obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Zmiešajte celý obsah vrecka s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny v izbovej teplote alebo nižšej, vhodných podľa veku. Je nutné skonzumovať všetku zmes.

Užite do jednej hodiny po zmiešaní. Tesne pred alebo tesne po podaní má byť užité jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuk.

Tu nadvihnite a otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU1/12/782/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 50 mg granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA STREDNOM OBALE

OBAL PRE VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 50 mg ivakaftoru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

14 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Zmiešajte celý obsah vrecka s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny v izbovej teplote alebo nižšej, vhodných podľa veku. Je nutné skonzumovať všetku zmes.

Užite do jednej hodiny po zmiešaní. Tesne pred alebo tesne po podaní má byť užitý jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuk.

Použite všetky 7 dňové dávky, kým otvoríte nový obal.

Ráno

Večer

Po Ut St Št Pi So Ne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKÁ**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kalydeco 50 mg granulát
ivacaftorum
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

56 vreciek

4 samostatné obaly so 14 vreckami v obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Zmiešajte celý obsah vrecka s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny v izbovej teplote alebo nižšej, vhodných podľa veku. Je nutné skonzumovať všetku zmes.

Užite do jednej hodiny po zmiešaní. Tesne pred alebo tesne po podaní má byť užitú jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuk.

Tu nadvihnite a otvorte

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 75 mg granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA STREDNOM OBALE

OBAL PRE VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 75 mg ivakaftoru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

14 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Zmiešajte celý obsah vrecka s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny v izbovej teplote alebo nižšej, vhodných podľa veku. Je nutné skonzumovať všetku zmes.

Užite do jednej hodiny po zmiešaní. Tesne pred alebo tesne po podaní má byť užitý jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuk.

Použite všetky 7 dňové dávky, kým otvoríte nový obal.

Ráno

Večer

Po Ut St Št Pi So Ne

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DĀTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVĀVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDĀCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NĀZOV A ADRESA DRŽITEĻA ROZHODNUTIA O REGISTRĀCII

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

12. REGISTRĀČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĻA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMĀCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKĀTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKĀTOR – ÚDAJE ČITATEĻNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKÁ**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kalydeco 75 mg granulát
ivacaftorum
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety ivakaftor (*ivacaftorum*)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Kalydeco a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kalydeco
3. Ako užívať Kalydeco
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kalydeco
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kalydeco a na čo sa používa

Kalydeco obsahuje liečivo ivakaftor. Ivakaftor účinkuje na úrovni regulátora transmembránovej vodivosti pre cystickú fibrózu (CFTR), čo je proteín, ktorý vytvára kanál na povrchu bunky a umožňuje pohyb častíc, ako je napríklad chlorid, dovnútra a von z bunky. V dôsledku mutácií v géne *CFTR* (pozri nižšie) je u pacientov s cystickou fibrózou (CF) pohyb chloridov obmedzený. Ivakaftor pomáha určitým abnormálnym proteínom *CFTR* otvárať sa častejšie, čo zlepšuje pohyb chloridov dovnútra a von z bunky.

Kalydeco tablety sú určené:

- ako monoterapia pacientom vo veku 6 rokov a starším, s hmotnosťou 25 kg alebo viac, s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú mutáciu *R117H* génu *CFTR* alebo jednu z nasledujúcich mutácií vrátkovania génu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R*.
- v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom pacientom vo veku 6 rokov a starším s CF, ktorí majú dve mutácie *F508del* v géne *CFTR* (homozygotní pre mutáciu *F508del*), alebo ktorí majú mutáciu *F508del* a určité ďalšie druhé mutácie, ktoré majú za následok znížené množstvo a/alebo funkciu proteínu *CFTR* (heterozygotní pre mutáciu *F508del* s mutáciou s reziduálnou funkciou (RF)). Pokiaľ vám bol predpísaný Kalydeco na podanie s tezakaftorom/ivakaftorom, prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa tezakaftoru/ivakaftoru. Obsahuje dôležité informácie o tom, ako tieto dva lieky užívať.
- v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom pacientom vo veku 6 rokov a starším s CF, ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* génu *CFTR*. Ak máte predpísané užívanie Kalydeca spolu s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru. Obsahuje dôležité informácie o tom, ako užívať tieto dva lieky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kalydeco

Neužívajte Kalydeco:

- ak ste alergický na ivakaftor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Kalydeco, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika

- Obráťte sa na svojho lekára, ak máte alebo ste mali poruchu funkcie pečene. Váš lekár vám možno bude musieť upraviť dávku.
- U niektorých pacientov užívajúcich Kalydeco (samostatne alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) sa pozorovali zvýšené hodnoty pečeneových enzýmov v krvi. Okamžite informujte svojho lekára, ak trpíte ktorýmkoľvek z týchto príznakov, ktoré môžu byť prejavom pečeneových problémov:
 - Bolesť alebo ťažkosti v pravej hornej oblasti brucha
 - Zožltnutie kože alebo bielej časti očí
 - Strata chuti do jedla
 - Nevoľnosť alebo vracanie
 - Tmavý močVáš lekár vám urobí krvné testy, aby skontroloval vašu pečeň pred a počas liečby, predovšetkým počas prvého roka a zvlášť, ak vaše krvné testy v minulosti ukázali zvýšené hodnoty pečeneových enzýmov.
- Obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo ste trpeli poruchou funkcie obličiek.
- Neodporúča sa, aby ste užívali Kalydeco (samostatne alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom), ak ste podstúpili transplantáciu orgánu.
- Obráťte sa na svojho lekára, ak užívate hormonálnu antikoncepciu – napríklad ženy, ktoré užívajú antikoncepčné tabletky. Môže to znamenať, že budete mať počas užívania Kalydeca v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom vyššiu pravdepodobnosť vzniku vyrážky.
- U niektorých detí a dospelých liečených Kalydecom (samostatne alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) boli zaznamenané abnormality očnej šošovky (sivý zákal) bez akéhokoľvek vplyvu na zrak. Váš lekár môže vykonať niektoré očné vyšetrenia pred liečbou a počas liečby.
- Kalydeco (samostatne alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) majú užívať len tí pacienti, u ktorých je prítomná aspoň jedna z mutácií génu *CFTR*, ktoré sú uvedené v časti 1 (Čo je Kalydeco a na čo sa používa).

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom vo veku do 4 mesiacov, pretože nie je známe, či je u týchto detí podávanie ivakaftoru bezpečné a účinné.

Nepodávajte tento liek v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom deťom vo veku 6 rokov a mladším alebo v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom deťom vo veku do 6 rokov, pretože nie je známe, či sú pre nich bezpečné a účinné.

Iné lieky a Kalydeco

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok Kalydeca alebo môžu s väčšou pravdepodobnosťou vyvolať vedľajšie účinky. Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z liekov uvedených nižšie. Váš lekár sa možno rozhodne, že upraví vašu dávku alebo že potrebujete ďalšie kontroly.

- **Antimykotiká** (používané na liečbu plesňových infekcií). Sem patria flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol.
- **Antibiotické lieky** (používané na liečbu bakteriálnych infekcií). Sem patria klaritromycín, erytromycín, rifabutín, rifampicín a telitromycín.
- **Antikonvulzíva** (používané na liečbu epileptických záchvatov alebo kŕčov). Sem patria karbamazepín, fenobarbital a fenytoín.
- **Rastlinné lieky**. Sem patrí ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresíva** (používané po transplantácii orgánov). Sem patria cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus.
- **Srdcové glykozidy** (používané na liečbu niektorých srdcových ochorení). Sem patrí digoxín.
- **Antikoagulanciá** (používané na prevenciu tvorby krvných zrazenín). Sem patrí warfarín.
- **Lieky na diabetes** (cukrovku). Sem patria glimepirid a glipizid.
- **Lieky na zníženie krvného tlaku**. Sem patrí verapamil.

Kalydeco a jedlo a nápoje

Počas liečby Kalydecom sa vyhýbajte jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit, pretože môžu zvýšiť vedľajšie účinky Kalydeca zvýšením množstva ivakaftoru vo vašom tele.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Je možné, že bude lepšie sa počas tehotenstva vyhnúť užívaniu Kalydeca. Váš lekár vám pomôže pri rozhodovaní, čo je najlepšie pre vás a vaše dieťa.

Nie je známe, či sa ivakaftor vylučuje do ľudského mlieka. Ak plánujete dojčiť, pred užívaním Kalydeca sa poraďte so svojím lekárom. Váš lekár rozhodne, či vám odporučí ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu ivakaftor. Váš lekár zoberie do úvahy prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kalydeco vám môže spôsobiť závrat. Ak cítite závrat, neved'te vozidlá, bicykel alebo neobsluhujte stroje.

Kalydeco obsahuje laktózu a sodík.

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Kalydeco obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Kalydeco

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Váš lekár určí ktorý liek a aká dávka je pre vás správna.

Odporúčané dávkovanie Kalydeca je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie

	Ráno	Večer
Kalydeco v monoterapii		
6 rokov a starší, ≥ 25 kg	Jedna tableta Kalydeca 150 mg	Jedna tableta Kalydeca 150 mg
Kalydeco v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom		
6 rokov až menej ako 12 rokov, < 30 kg	Jedna tableta tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg	Jedna tableta Kalydeca 75 mg
6 rokov až menej ako 12 rokov, ≥ 30 kg	Jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg	Jedna tableta Kalydeca 150 mg
12 rokov a starší	Jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg	Jedna tableta Kalydeca 150 mg
Kalydeco v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom		
6 rokov až menej ako 12 rokov, < 30 kg	Dve tablety ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg	Jedna tableta Kalydeca 75 mg
6 rokov až menej ako 12 rokov, ≥ 30 kg	Dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	Jedna tableta Kalydeca 150 mg
12 rokov a starší	Dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	Jedna tableta Kalydeca 150 mg

Ranné a večerné dávky užívajte približne po 12-hodinovom odstupe spolu s jedlom, ktoré obsahuje tuk.

Musíte naďalej užívať všetky lieky, ktoré zvyčajne užívate, pokiaľ váš lekár nepovie, aby ste niektorý prestali užívať.

Ak máte poruchu pečene, buď stredne ťažkú alebo ťažkú, váš lekár bude možno musieť znížiť dávku vašich tabliet, pretože vaša pečeň nevytlúči liek tak rýchlo ako u ľudí, ktorí majú normálnu funkciu pečene.

Tento liek je určený na perorálne použitie (cez ústa).

Tabletu prehltnite vcelku. Tablety nelámete, nežuvajte, ani nerozpúšťajte. Tablety Kalydeco užívajte s jedlom, ktoré obsahuje tuk.

Medzi jedlá a občerstvenia ktoré obsahujú tuk, patria aj tie, ktoré sú pripravené na masle alebo oleji, alebo tie, ktoré obsahujú vajčka. Ďalšie potraviny obsahujúce tuk sú:

- Syr, plnotučné mlieko, plnotučné mliečne výrobky, jogurt, čokoláda
- Mäso, tučné ryby
- Avokádo, hummus (nátierka vyrobená z cíceru), potraviny zo sóje (tofu)
- Orechy, výživové tyčinky alebo nápoje obsahujúce tuk

Ak užijete viac Kalydeca, ako máte

Môžu sa u vás objaviť vedľajšie účinky vrátane tých, ktoré sú uvedené nižšie v časti 4. Ak k tomu dôjde, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. Ak je to možné, vezmite si so sebou svoj liek a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť Kalydeco

Ak uplynulo menej ako 6 hodín od času, kedy ste mali užiť vynechanú dávku, vynechanú dávku užite. V inom prípade počkajte do ďalšej plánovanej dávky a užite ju vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Kalydeco

Užívajte Kalydeco tak dlho, ako vám odporučil váš lekár. Neprestávajte ho užívať, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Bolesť žalúdka (brucha) a zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov v krvi.

Možné prejavy problémov s pečeňou

U pacientov s CF je časté zvýšenie pečeňových enzýmov v krvi, ktoré bolo hlásené tiež u pacientov užívajúcich Kalydeco samostatne alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom.

U pacientov so závažným ochorením pečene užívajúcich Kalydeco v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom boli hlásené poškodenie pečene a zhoršenie funkcie pečene. Zhoršenie funkcie pečene môže byť vážne a môže vyžadovať transplantáciu.

Prejavy problémov s pečeňou môžu byť tieto:

- Bolesť alebo nepríjemný pocit v hornej, pravej oblasti brucha (oblasti žalúdka)
- Zožltnutie kože alebo očného bielka
- Strata chuti do jedla
- Nevoľnosť alebo vracanie
- Tmavý moč

Ihneď sa obráťte na svojho lekára, pokiaľ sa u vás vyskytne akýkoľvek z týchto príznakov.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Infekcia horných dýchacích ciest (prechladnutie) vrátane bolesti hrdla a upchatého nosa
- Bolesť hlavy
- Závraty
- Hnačka
- Bolesť žalúdka alebo brucha
- Zmena typu baktérií v hliene
- Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (prejav preťaženia pečene)
- Vyrážka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Nádcha

- Bolesť ucha a nepríjemný pocit v uchu
- Zvonenie v ušiach
- Začervenanie vnútri ucha
- Poruchy vnútorného ucha (pocit závratu alebo točenia hlavy)
- Problémy s prínosovými dutinami (upchatie prínosových dutín)
- Začervenanie v hrdle
- Hrčka v prsníku
- Nevoľnosť (nauzea)
- Chrípka
- Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia)
- Nezvyčajné dýchanie (nedostatok vzduchu alebo sťažené dýchanie)
- Vetry (flatulencia)
- Akné
- Svrbenie kože
- Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy (prejav rozpadu svalov) viditeľné v krvných testoch

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Upchatie ucha
- Zápal prsníka
- Zväčšenie prsníka u chlapcov a mužov
- Zmeny alebo bolesť bradavky
- Piskot pri dýchaní
- Zvýšený tlak krvi

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich sú podobné ako tie, ktoré sa pozorovali u dospelých. Avšak zvýšené hodnoty pečeneových enzýmov v krvi sa častejšie pozorovali u malých detí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kalydeco

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, blistri alebo fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kalydeco obsahuje

Liečivo je ivakaftor.

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety

Každá 75 mg filmom obalená tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru.

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety

Každá 150 mg filmom obalená tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

Ďalšie zložky sú:

- Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, acetát sukcinát hypromelózy, sodná soľ kroskarmelózy, laurylsíran sodný (E487), koloidný bezvodý oxid kremičitý a stearát horečnatý.
- Obal: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol (PEG 3350), mastenec, indigotín (E132) a karnaubský vosk.
- Atrament: šelak, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520) a koncentrovaný roztok amoniaku.

Na konci časti 2 pozri – Kalydeco obsahuje laktózu a sodík.

Ako vyzerá Kalydeco a obsah balenia

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety sú bledomodré, kapsulovitého tvaru, 12,7 mm × 6,8 mm, s potlačou čiernym atramentom „V 75“ na jednej strane a bez potlače na druhej strane.

Dostupné sú nasledovné veľkosti:

- Balenie s púzdrami na blistre obsahujúce 28 filmom obalených tabliet

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety sú bledomodré, kapsulovitého tvaru, 16,5 mm × 8,4 mm, s potlačou čiernym atramentom „V 150“ na jednej strane a na druhej strane bez potlače.

Sú dostupné nasledovné veľkosti balenia:

- Balenie s púzdrami na blistre obsahujúce 28 filmom obalených tabliet
- Blistrové balenie obsahujúce 56 filmom obalených tabliet
- Fľaša obsahujúca 56 filmom obalených tabliet

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Veľká Británie (Severné Írsko)

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Τελ/Тlf/Сími/Τηλ/Ρuh:
+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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Písomná informácia pre používateľa

Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku

Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku

Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku

ivakaftor (*ivacaftorum*)

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje pre dieťa dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na jeho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Kalydeco a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Kalydeco
3. Ako užívať Kalydeco
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kalydeco
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kalydeco a na čo sa používa

Kalydeco obsahuje liečivo ivakaftor. Ivakaftor účinkuje na úrovni regulátora transmembránovej vodivosti pre cystickú fibrózu (CFTR), čo je proteín, ktorý vytvára kanál na povrchu bunky a umožňuje pohyb častíc, ako je napríklad chlorid, dovnútra a von z bunky. V dôsledku mutácií v géne *CFTR* (pozri nižšie) je u pacientov s cystickou fibrózou (CF) pohyb chloridov obmedzený. Ivakaftor pomáha určitým abnormálnym proteínom *CFTR* otvárať sa častejšie, čo zlepšuje pohyb chloridov dovnútra a von z bunky.

Kalydeco granulát je určený na liečbu dojčiat a detí vo veku 4 mesiace a starších s hmotnosťou od 5 kg až menej ako 25 kg s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú mutáciu *R117H* génu *CFTR* alebo jednu z nasledujúcich mutácií vráťkovania génu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R*.

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Kalydeco

Nepodávajte Kalydeco:

- ak je vaše dieťa alergické na ivakaftor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na lekára vášho dieťaťa predtým, ako vaše dieťa užije Kalydeco.

- Obráťte sa na lekára vášho dieťaťa, ak vaše dieťa má alebo malo poruchu funkcie pečene. Lekár možno bude musieť dávku vášho dieťaťa upraviť.
- U niektorých pacientov užívajúcich Kalydeco sa pozorovali zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov v krvi. Okamžite informujte lekára vášho dieťaťa, ak vaše dieťa trpí ktorýmkoľvek z týchto príznakov, ktoré môžu byť prejavom pečeňových problémov:
 - Bolesť alebo ťažkosti v pravej hornej oblasti brucha
 - Zožltnutie kože alebo bielej časti očí
 - Strata chuti do jedla
 - Nevoľnosť alebo vracanie
 - Tmavý moč

Lekár vášho dieťaťa urobí krvné testy, aby skontroloval pečeň dieťaťa pred a počas liečby, predovšetkým počas prvého roka a zvlášť, ak krvné testy vášho dieťaťa v minulosti ukázali zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

- Obráťte sa na lekára vášho dieťaťa, ak vám bolo povedané, že dieťa trpí ochorením obličiek alebo im trpelo v minulosti.
- Neodporúča sa, aby Kalydeco užívali pacienti po transplantácii orgánu.
- Abnormality očnej šošovky (sivý zákal) bez akéhokoľvek vplyvu na zrak boli zaznamenané počas liečby u niektorých detí a dospievajúcich.

Lekár vášho dieťaťa môže vykonať niektoré očné vyšetrenia pred liečbou a počas liečby ivakaftorom.

Deti

Nepodávajte tento liek deťom vo veku do 4 mesiacov, pretože nie je známe, či je u týchto detí podávanie ivakaftoru bezpečné a účinné.

Iné lieky a Kalydeco

Ak teraz vaše dieťa používa, alebo v poslednom čase používalo, či práve bude používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok Kalydeca alebo môžu s väčšou pravdepodobnosťou vyvolať vedľajšie účinky. Predovšetkým povedzte lekárovi vášho dieťaťa, ak vaše dieťa užíva niektorý z liekov uvedených nižšie. Lekár vášho dieťaťa sa možno rozhodne, že upraví dávku vášho dieťaťa alebo či sú potrebné dodatočné kontroly.

- **Antimykotiká** (používané na liečbu plesňových infekcií). Sem patria flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol.
- **Antibiotické lieky** (používané na liečbu bakteriálnych infekcií). Sem patria klaritromycín, erytromycín, rifabutín, rifampicín a telitromycín.
- **Antikonvulzíva** (používané na liečbu epileptických záchvatov alebo kŕčov). Sem patria karbamazepín, fenobarbital a fenytoín.
- **Rastlinné lieky** Sem patrí ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresíva** (používané po transplantácii orgánov). Sem patria cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus.
- **Srdcové glykozidy** (používané na liečbu niektorých srdcových ochorení). Sem patrí digoxín.
- **Antikoagulantia** (používané na prevenciu tvorby krvných zrazenín). Sem patrí warfarín.
- **Lieky na diabetes** (cukrovku). Sem patria glimepirid a glipizid.
- **Lieky na zníženie krvného tlaku**. Sem patrí verapamil.

Kalydeco a jedlo a nápoje

Počas liečby Kalydecom zabezpečte, aby dieťaťu neboli podané jedlá alebo nápoje obsahujúce grapefruit, pretože môžu zvýšiť vedľajšie účinky Kalydeca zvýšením množstva ivakaftoru v tele dieťaťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kalydeco môže spôsobiť vášmu dieťaťu závrat. Ak vaše dieťa cíti závrat, odporúča sa, aby nejazdilo na bicykli alebo nerobilo čokoľvek iné, čo vyžaduje jeho plnú pozornosť.

Kalydeco obsahuje laktózu a sodík.

Ak vám lekár vášho dieťaťa povedal, že dieťa neznáša niektoré cukry, kontaktujte lekára pred užitím tohto lieku.

Kalydeco obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Kalydeco

Vždy podávajte tento liek vášmu dieťaťu presne tak, ako vám povedal jeho lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u jeho lekára.

Lekár vášho dieťaťa určí presnú dávku pre vaše dieťa. Vaše dieťa musí naďalej užívať všetky lieky, ktoré zvyčajne užíva, pokiaľ lekár vášho dieťaťa nepovie, aby niektorý prestalo používať.

Odporúčané dávkovanie Kalydeca je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pre deti vo veku 4 mesiacov a starších

Vek	Hmotnosť	Dávka	Celková denná dávka
4 mesiace až menej ako 6 mesiacov	5 kg alebo viac	Jedno vrečko Kalydeca s 25 mg granulátu užitú perorálne každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuk	50 mg
6 mesiacov a starší	Od 5 kg do menej ako 7 kg	Jedno vrečko Kalydeca s 25 mg granulátu užitú perorálne každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuk	50 mg
	Od 7 kg do menej ako 14 kg	Jedno vrečko Kalydeca s 50 mg granulátu užitú perorálne každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuk	100 mg
	Od 14 kg do menej ako 25 kg	Jedno vrečko Kalydeca so 75 mg granulátu užitú perorálne každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuk	150 mg
	25 kg a viac	Pozri písomnú informáciu pre Kalydeco tablety	

Ak má vaše dieťa poruchu funkcie pečene, jeho lekár bude možno musieť znížiť dávku Kalydeca, pretože pečeň vášho dieťaťa nevytlúči liek tak rýchlo, ako u detí s normálnou funkciou pečene.

- **Stredne ťažká porucha funkcie pečene u detí vo veku 6 mesiacov alebo starších:** dávka sa môže znížiť na polovičnú indikovanú dávku uvedenú v tabuľke vyššie, to znamená jedno vrečko jedenkrát denne.
- **Ťažká porucha funkcie pečene u detí vo veku 6 mesiacov alebo starších:** použitie sa neodporúča, ale váš lekár rozhodne, či je pre vaše dieťa vhodné používať tento liek a v tom prípade sa dávka (uvedená v tabuľke vyššie) musí znížiť na jedno vrečko každý druhý deň.

- **Poruchy funkcie pečene u detí vo veku 4 mesiace až 6 mesiacov:** použitie sa neodporúča, ale je na rozhodnutí lekára vášho dieťaťa, či je použitie pre vaše dieťa vhodné a akú dávku má vaše dieťa užiť.

Kalydeco je určené na perorálne použitie(cez ústa).

Každé vrecko je len na jedno použitie.

Podávanie Kalydeca vášmu dieťaťu

- Držte vrecko granulátu v hornej časti, kde je vyznačená čiara.
- Zatraste jemne vreckom, aby sa obsah usadil.
- Vrecko otvorte utrnutím alebo ustrihnutím pozdĺž vyznačenej čiary.
- Celý obsah vrečka zmiešajte s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny vhodných podľa veku. Jedlo alebo tekutina majú mať izbovú alebo nižšiu teplotu. Niektoré príklady vhodných jedál alebo tekutín podľa veku zahŕňajú ovocné alebo zeleninové pyré, jogurt, detskú výživu, vodu, mlieko, materské mlieko, dojčenskú výživu alebo džús.
- Po zmiešaní dajte liek vášmu dieťaťu okamžite. Ak toto nie je možné, podajte ho do nasledujúcej hodiny po zmiešaní. Uistite sa, že zmes je kompletne a ihneď skonzumovaná.
- Tesne pred alebo po podaní zmesi má byť vášmu dieťaťu podané jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuk (niektoré príklady sú uvedené nižšie).

Medzi jedlá a občerstvenia, ktoré obsahujú tuk, patria aj tie, ktoré sú pripravené na masle alebo oleji, alebo tie, ktoré obsahujú vajčká. Ďalšie potraviny obsahujúce tuk sú:

- Syr, plnotučné mlieko, plnotučné mliečne výrobky, jogurt, materské mlieko, dojčenská výživa, čokoláda
- Mäso, tučné ryby
- Avokádo, hummus (nátierka vyrobená z cíceru), potraviny zo sóje (tofu)
- Orechy, výživové tyčinky alebo nápoje obsahujúce tuk

Ak vaše dieťa užije viac Kalydeca, ako má

U vášho dieťaťa sa môžu objaviť vedľajšie účinky vrátane tých, ktoré sú uvedené nižšie v časti 4. Ak k tomu dôjde, poraďte sa s jeho lekárom alebo lekárnikom. Ak je to možné, vezmite si so sebou liek a písomnú informáciu pre používateľa.

Ak zabudnete podať vášmu dieťaťu Kalydeco

Ak uplynulo menej ako 6 hodín od času, kedy ste mali podať vynechanú dávku, vynechanú dávku podajte. V inom prípade počkajte do ďalšej plánovanej dávky a dajte ju vo zvyčajnom čase. Nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete vášmu dieťaťu podávať Kalydeco

Podávajte Kalydeco vášmu dieťaťu tak dlho, ako to lekár vášho dieťaťa odporučí. Neprestávajte, pokiaľ vám to lekár vášho dieťaťa neodporučí. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Bolesť žalúdka (brucha) a zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov v krvi.

Možné prejavy problémov s pečeňou

U pacientov s CF je časté zvýšenie pečeňových enzýmov v krvi. Prejavy problémov s pečeňou môžu byť tieto:

- Bolesť alebo nepríjemný pocit v hornej, pravej oblasti brucha (oblasti žalúdka)
- Zožltnutie kože alebo očného bielka
- Strata chuti do jedla
- Nevoľnosť alebo vracanie
- Tmavý moč

Pokiaľ sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek z týchto prejavov, ihneď sa obráťte na lekára.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Infekcia horných dýchacích ciest (prechladnutie) vrátane bolesti hrdla a upchatého nosa
- Bolesť hlavy
- Závraty
- Hnačka
- Bolesť žalúdka alebo brucha
- Zmena typu baktérií v hliene
- Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (prejav preťaženia pečene)
- Vyrážka

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Nádcha
- Bolesť ucha a nepríjemný pocit v uchu
- Zvonenie v ušiach
- Začervenanie vnútri ucha
- Poruchy vnútorného ucha (pocit závratu alebo točenia hlavy)
- Upchatie prínosových dutín
- Začervenanie v hrdle
- Hrčka v prsníku

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Upchatie ucha
- Zápal prsníka
- Zväčšenie prsníka u chlapcov a mužov
- Zmeny alebo bolesť bradavky

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich sú podobné ako tie, ktoré sa pozorovali u dospelých. Avšak, zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov v krvi sa častejšie pozorovali u malých detí.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kalydeco

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli, obale a vrecku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Po zmiešaní je zmes stabilná jednu hodinu.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kalydeco obsahuje

Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku:

Liečivo je ivakaftor. Každé vrecko obsahuje 25 mg ivakaftoru.

Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku:

Liečivo je ivakaftor. Každé vrecko obsahuje 50 mg ivakaftoru.

Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku:

Liečivo je ivakaftor. Každé vrecko obsahuje 75 mg ivakaftoru.

Ďalšie zložky sú: koloidný bezvodý oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy, acetát sukcinát hypromelózy, monohydrát laktózy, stearát horečnatý, manitol, sukralóza a laurylsíran sodný (E487).

Na konci časti 2 pozri Kalydeco obsahuje laktózu a sodík.

Ako vyzerá Kalydeco a obsah balenia

Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku je biely až takmer biely granulát.

Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku je biely až takmer biely granulát.

Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku je biely až takmer biely granulát.

Granulát sa dodáva vo vreckách.

- Veľkosť balenia je 56 vreciek (obsahuje 4 samostatné obaly so 14 vreckami v obale)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Veľká Británie (Severné Írsko)

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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)

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Τηλ/Τηφ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:
+353 (0) 1 761 7299

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.