

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 167,2 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Kalydeco tablety sú indikované 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 *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R* (pozri časti 4.4 a 5.1).

Kalydeco tablety sú tiež indikované v kombinovanom režime s tabletami tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 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*.

### 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

*Kalydeco v monoterapii u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších s hmotnosťou 25 kg alebo viac*

Odporúčaná dávka je jedna tableta Kalydeca 150 mg perorálne každých 12 hodín (300 mg celková denná dávka) s jedlom obsahujúcim tuky (pozri Spôsob podávania).

*Kalydeco v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších*

Odporúčaná dávka je jedna tableta obsahujúca tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg, ktorá sa užíva ráno a jedna tableta Kalydeco 150 mg, ktorá sa užíva večer, približne v intervale 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuky (pozri Spôsob podávania).

*Vynechaná dávka*

Ak je dávka vynechaná do 6 hodín od času obvyklého užitia, pacient má byť poučený, aby dávku užil čo najskôr a aby potom nasledujúcu dávku užil v pravidelnom 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 kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom, musia byť oboznámení, že nesmú užívať viac ako jednu dávku každej tablety v rovnakom čase.

*Súbežné používanie inhibítorov CYP3A*

*Kalydeco v monoterapii*

Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A sa má dávka Kalydeca znížiť na 150 mg dvakrát týždenne (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pri súbežnom podávaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A sa má dávka Kalydeca znížiť na 150 mg jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 4.5).

*Kalydeco v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom*

Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A sa večerná dávka Kalydeca nemá podávať (pozri časti 4.4 a 4.5). Jedna tableta obsahujúca tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg sa má užívať dvakrát týždenne s odstupom približne 3 až 4 dní.

Pri súbežnom podávaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A sa má dávka Kalydeca a tezakaftoru/ivakaftoru upraviť podľa odporúčaní v tabuľke 1 (pozri časti 4.4 a 4.5).

**Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pri súbežnom použití so stredne silnými inhibítormi CYP3A**

	Deň 1	Deň 2	Deň 3	Deň 4*
<b>Ranná dávka</b>				
Tezakaftor 100 mg/ ivakaftor 150 mg tableta	✓	-	✓	-
Ivakaftor 150 mg tableta	-	✓	-	✓
<b>Večerná dávka</b>				
Ivakaftor 150 mg tableta	-	-	-	-

\* Pokračujte v dávkovaní tabliet obsahujúcich tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg alebo ivakaftor 150 mg každý druhý deň.

Osobitné skupiny pacientov

*Starší ľudia*

K dispozícii sú iba veľmi limitované údaje u starších pacientov liečených ivakaftorom (podávaným v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom). Okrem prípadov stredne ťažkej poruchy funkcie pečene sa nepovažuje za potrebné upravovať dávku. Opatrnosť sa odporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (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. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa má dávka znížiť (pozri tabuľku 2). Nie sú žiadne skúsenosti s používaním Kalydeca v monoterapii alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Preto sa jeho použitie u týchto pacientov neodporúča, pokiaľ prínosy neprevýšia riziká (pozri tabuľku 2 a časti 4.4 a 5.2).

**Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie Kalydeca v monoterapii a v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom u pacientov s poruchou funkcie pečene**

	<b>Kalydeco v monoterapii</b>	<b>Kalydeco v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom</b>
<b>Mierna (Childova-Pughova trieda A)</b>	Žiadna úprava dávky	Žiadna úprava dávky
<b>Stredne ťažká (Childova-Pughova trieda B)</b>	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne	Jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne
<b>Ťažká (Childova-Pughova trieda C)</b>	Úvodná dávka: Jedna tableta ivakaftoru 150 mg každý druhý deň. Dávkovacie intervaly sa majú upraviť podľa klinickej odpovede a znášateľnosti.	Úvodná dávka: Jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne. Dávkovacie intervaly sa majú upraviť podľa klinickej odpovede a znášateľnosti.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Kalydeca v monoterapii u detí mladších ako 6 mesiacov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Vhodné dávkovanie pre deti do 6 rokov a deti s hmotnosťou menej ako 25 kg nie je možné s tabletami Kalydeca dosiahnuť.

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.

Bezpečnosť a účinnosť Kalydeca v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pacienti majú byť poučení, aby tablety prehltali celé. Tablety sa pred prehltnutím nesmú žuvať, drviť ani lámať.

Kalydeco tablety sa majú užívať s jedlom obsahujúcim tuky.

Počas liečby je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit alebo plod pomarančovníka horkého (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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> počas 16 týždňov liečby ivakaftorom v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1). Preto sa používanie Kalydeca 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 (pozri časť 5.1).

Kalydeco sa v kombinácii 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.

#### 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 a v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom. Preto sa pred začatím liečby ivakaftorom odporúča urobiť pečeňové testy všetkým pacientom a to každé 3 mesiace počas prvého roku liečby a potom jedenkrát ročne. Častejšie sledovanie testov funkcie pečene by sa malo zväziť u všetkých pacientov s anamnézou zvýšenia transamináz. V prípade významného zvýšenia hladiny transamináz (napr. pacienti s ALT alebo AST  $> 5$  x horná hranica normy (*the upper limit of normal*, ULN), alebo ALT alebo AST  $> 3$  x ULN s bilirubínom  $> 2$  x 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, buď v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom, sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, pokiaľ očakávané prínosy liečby neprevýšia riziká (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkcie obličiek

Počas používania ivakaftoru, buď v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom, 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, buď v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom, 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 môže byť znížená pri súbežnom používaní induktorov CYP3A, čo môže mať potenciálne za následok stratu účinnosti ivakaftoru. Preto sa súbežné používanie Kalydeca (v monoterapii alebo v kombinácii s tezacaftorom/ivakaftorom) so silnými induktormi CYP3A neodporúča (pozri časť 4.5).

### *Inhibítory CYP3A*

Dávka Kalydeca (v monoterapii alebo v kombinácii s tezacaftorom/ivakaftorom) sa musí upraviť pri súbežnom používaní so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (pozri časti 4.2 a 4.5).

## Katarakta

U pediatrických pacientov liečených ivakaftorom, buď v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom, boli hlásené prípady nekongenitálneho zakalenia šošovky bez vplyvu na zrak. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako užívanie kortikosteroidov a expozícia žiareniu), možné riziko pripisované liečbe sa nedá vylúčiť. U pediatrických pacientov, ktorí začali liečbu ivakaftorom, buď v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom, 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 Kalydeca (v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezacaftorom/ivakaftorom) so silnými induktormi CYP3A, ako je rifampicín, rifabutin, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní Kalydeca (v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom) 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 Kalydeca (v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom) (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 a erytromycín, sa odporúča zníženie dávky Kalydeca (v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom) (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 Kalydecem (v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom) je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom, ktoré obsahujú grapefruit alebo plod pomarančovníka horkého (pozri časť 4.2).

#### *Ciprofloxacín*

Súbežné podávanie ciprofloxacínu s ivakaftorom neovplyvňovalo expozíciu ivakaftoru. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania, ak je Kalydeco (v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom) 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 Kalydeca (v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom) 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 Kalydeca (v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom) 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 (v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania substrátov CYP3A, ako sú midazolam, alprazolam, diazepam alebo triazolam.

## Hormonálna antikoncepcia

Ivakaftor (v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom) 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.

## 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 spolupodávaní inhibitorov BCRP nepredpokladá zmena expozície ivakaftoru a M1–IVA, pričom žiadne potenciálne zmeny v expozícii M6–IVA by nemali byť klinicky relevantné.

## 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 Kalydeca 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 Kalydecom 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**

Kalydeco 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 v združených 48-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 s incidenciou najmenej 3 % a až o 9 % vyššou ako v ramene s placebom, boli 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 3 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. V tabuľke 3 sú tiež uvedené ďalšie nežiaduce reakcie pozorované u ivakaftoru v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom. 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 3: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených ivakaftorom v monoterapii alebo v kombinácii s tezakaftorom**

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
	nauzea*	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

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

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Poruchy pečene a žlčových ciest*

#### 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 x 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 x ULN. U žiadneho pacienta liečeného ivakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz > 3 x ULN súvisiace so zvýšeným celkovým bilirubínom > 1,5 x ULN. U pacientov liečených ivakaftorom väčšina zvýšení hladín transamináz až do 5 x ULN ustúpila bez prerušenia liečby. U väčšiny pacientov bolo podávanie ivakaftoru prerušené pri zvýšení hladín transamináz > 5 x 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 do 24 týždňov) s ivakaftorom v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom, bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 alebo > 3 x ULN podobná u pacientov liečených tezakaftorom/ivakaftorom v kombinácii s ivakaftorom a u pacientov liečených placebom; 0,2 %, 1,0 % a 3,4 % u pacientov liečených tezakaftorom/ivakaftorom v kombinácii s ivakaftorom, a 0,4 %, 1,0 % a 3,4 % u pacientov liečených placebom. Jeden pacient (0,2 %) na liečbe a dvaja pacienti (0,4 %) na placebe natrvalo ukončili liečbu z dôvodu zvýšených hladín transamináz. Žiadni pacienti liečení tezakaftorom/ivakaftorom neprerušili liečbu z dôvodu zvýšených hladín transamináz.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnostné údaje ivakaftoru v monoterapii boli hodnotené u 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. Bezpečnostné údaje ivakaftoru v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom boli hodnotené u 98 pacientov vo veku od 12 do menej ako 18 rokov.

Bezpečnostný profil je vo všeobecnosti konzistentný medzi pediatrickými pacientmi vo veku 6 mesiacov a staršími a dospelými pacientmi.

Počas 24 týždňovej otvorenej klinickej štúdie fázy 3 s ivakaftorom v monoterapii u 34 pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov (štúdia 7) bola incidencia pacientov s eleváciou transamináz (ALT alebo AST) > 3 x ULN 14,7 % (5/34). Všetci 5 pacienti mali maximálnu ALT alebo AST hladinu > 8 x ULN, ktorá sa vrátila k východiskovým hodnotám po prerušení liečenia granulátom ivakaftoru. Terapia ivakaftorom bola permanentne prerušená u jedného pacienta. U detí vo veku od 6 do menej ako 12 rokov bola incidencia pacientov s eleváciou transamináz (ALT alebo AST) > 3 x ULN 15 % (6/40) u pacientov liečených ivakaftorom a 14,6 % (6/41) u pacientov, ktorí dostávali placebo. Jeden pacient liečený ivakaftorom (2,5 %) v tomto vekovom rozmedzí mal zvýšenie hladín transamináz ALT a AST > 8 x ULN. Vrchol zvýšenia testov funkcie pečene (ALT alebo AST) bol vo všeobecnosti vyšší u pediatrických pacientov ako u starších pacientov. 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 odozvu (rechallenge).

Počas 24 týždňovej otvorenej klinickej štúdie fázy 3 s ivakaftorom u pacientov vo veku menej ako 24 mesiacov (štúdia 8) bola incidencia pacientov so zvýšenými transaminázami (ALT alebo AST) > 3, > 5 a > 8 x ULN v skupine pacientov vo veku od 12 mesiacov do menej ako 24 mesiacov 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) a 11,1 % (2/18) v uvedenom poradí. V skupine pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 12 mesiacov mal jeden pacient (9,1 %) zvýšené ALT > 3 do  $\leq 5$  x ULN. U žiadneho pacienta nebol zvýšený celkový bilirubín ani žiaden pacient v žiadnej skupine pacientov neukončil liečbu ivakaftorom kvôli zvýšeniu transamináz. U dvoch pacientov so zvýšením ALT alebo AST > 8 x ULN sa liečba ivakaftorom prerušila a následne sa úspešne obnovila (pozri časť 4.4, opatrenia pri zvýšených hladinách transamináz).

#### 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 štúdiu 5 (pozri údaje o farmakodynamických účinkoch a klinickej účinnosti).

*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 niektorej mutantnej formy CFTR v tomto systéme nebol úplne objasnený.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Ivakaftor v monoterapii*

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 % CI -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 % CI -28, -20). V analýzach podskupín podľa veku bol u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších rozdiel v liečbe -21,87 mmol/l (95 % CI: -26,46; -17,28) a u pacientov vo veku 6 – 11 rokov -27,63 mmol/l (95 % CI: -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% CI: -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% CI: -11,7; -7,3) medzi ivakaftorom v kombinácii

s tezakaftorom/ivakaftorom a placebom, a -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7; -2,3) medzi ivakaftorom a placebom.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Kalydeco v monoterapii*

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

Účinnosť Kalydeca 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<sub>1</sub> ≥ 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> menej ako 70 % predpokladanej východiskovej hodnoty.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v oboch štúdiách bola priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> (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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách u pacientov s východiskovou predpokladanou hodnotou FEV<sub>1</sub> 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 4.

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

Koncový ukazovateľ	Štúdia 1		Štúdia 2	
	Rozdiel v liečbe <sup>a</sup> (95 % IS)	P hodnota	Rozdiel v liečbe <sup>a</sup> (95 % IS)	P hodnota
<b>Priemerná absolútna zmena v skóre CFQ-R<sup>b</sup> respiračnej domény oproti východiskovej hodnote (body)<sup>c</sup></b>				
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
<b>Relatívne riziko pľúcnej exacerbácie</b>				
do 24. týždňa	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
do 48. týždňa	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Priemerná absolútna zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote (kg)</b>				
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
<b>Priemerná absolútna zmena BMI oproti východiskovej hodnote (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
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
<b>Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v z-skóre</b>				
z-skóre hmotnosti vzhľadom na vek v 48. týždni <sup>e</sup>	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 <sup>e</sup>	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

<sup>a</sup> Rozdiel v liečbe = účinok ivakaftoru – účinok placeba

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

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Hazard ratio do prvej pľúcnej exacerbácie

<sup>e</sup> 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, nezaslepeným 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 soľného 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 FEV<sub>1</sub> ≥ 40 % (priemerný predpokladaný FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> (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 % CI) 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 FEV<sub>1</sub> v 8. týždni) je uvedený v tabuľke 5. Na základe klinickej (percento predpokladaného FEV<sub>1</sub>) 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 <sub>1</sub>	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	CFQ- R skóre respiračnej domény (body)
do 8. týždňa	v 8. týždni	do 8. týždňa
Všetci pacienti (N=39) Výsledky uvedené ako priemerná (95 % CI) 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)
<b>Pacienti zoskupení podľa typov mutácie (n)</b> 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 <sub>1</sub> (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 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>#</sup> (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 <sup>††</sup> (-71, -54)	5 (-3, 13)

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

<sup>†</sup> Odráža výsledky od jediného pacienta s mutáciou *G551S* s údajmi v 8. týždni.

<sup>††</sup> n=3 pre analýzu absolútnej zmeny chloridov v pote

<sup>#</sup> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> po ďalších 16 týždňoch liečby ivakaftorom. Na nasledujúcom vyšetrení, 4 týždne po skončení podávania ivakaftoru, stredná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> ≥ 40 %.

Priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV<sub>1</sub> (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: nezaslepené 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 FEV<sub>1</sub> pre obe skupiny pacientov. Pre pacientov v skupine placebo/ivakaftor je východiskové percento predpokladaného FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> vyjadrenú v percentách v štúdiu 4**

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

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

<sup>†</sup> Zmena oproti východiskovej hodnote predchádzajúcej štúdie po 48 týždňoch liečby placebo.



Keď je priemerná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> (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 % CI -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 FEV<sub>1</sub>, 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 % CI 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 FEV<sub>1</sub> medzi ivakaftorom a placebo 5,3 % (95 % CI 1,3; 9,3). U pacientov s potvrdenou genetickou variantou *R117H-7T* bol rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo 0,2 % (95 % CI -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 % CI 2,2; 14,6] bodov) a v priemernej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty (pozri Farmakodynamické účinky).

#### *Kalydeco v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom*

Účinnosť a bezpečnosť Kalydeca v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom u pacientov s CF bola hodnotená v dvoch klinických štúdiách; 24-týždňovej, randomizovanej, dvojito-zaslepanej, placebo kontrolovanej klinickej štúdiu s 504 pacientmi vo veku 12 rokov a staršími, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del*; a randomizovanej, dvojito-zaslepanej, placebo kontrolovanej a ivakaftorom kontrolovanej, 8-týždňovej skríženej štúdiu rozdelenú na 2 obdobia a 3 liečby s 244 pacientmi vo veku 12 rokov a staršími, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a niesli druhú

mutáciu spojenú s reziduálnou aktivitou CFTR. Otvorená, predĺžená, 96-týždňová štúdia stále prebieha za účelom zhodnotenia dlhodobej bezpečnosti a účinnosti kombinovaného režimu v obidvoch populáciách pacientov. Ďalšie údaje nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku tezakaftor/ivakaftor.

### 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. Expozícia ivakaftoru sa zvýšila približne 2,5- až 4-násobne pri podávaní s jedlom obsahujúcim tuky. AUC ivakaftoru sa pri podávaní v kombinácii s tezakaftorom zvýšila približne 3-násobne pri podávaní s jedlom obsahujúcim tuky. Ivakaftor, podávaný v monoterapii alebo v kombinácii s tezakaftorom, sa má 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 x 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  $AUC_{0-\infty}$  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.

Po perorálnom podávaní ivakaftoru 150 mg každých 12 hodín v kombinácii s tezakaftorom 100 mg jedenkrát denne u pacientov s CF po jedle, bol priemerný ( $\pm$ SD) zdanlivý distribučný objem ivakaftoru 206 (82,9) 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 potenciálne zníženej aktivity CYP3A4 u pacientov nesúcich variant CYP3A4\*22 na expozíciu ivakaftoru nie je známy.

## 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.

Po perorálnom podaní ivakaftoru 150 mg každých 12 hodín v kombinácii s tezakaftorom 100 mg jedenkrát denne u pacientov s CF po jedle, bol priemerný ( $\pm$ SD) zdanlivý klírens ivakaftoru 15,7 (6,38) l/hod. Po dávkovaní ivakaftoru v kombinácii s tezakaftorom v rovnovážnom stave u pacientov s CF bol priemerný ( $\pm$ SD) terminálny polčas ivakaftoru približne 9,3 (1,7) hodín.

## 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 u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene pri používaní Kalydeca v monoterapii odporúča modifikovaný režim dávkovania (pozri tabuľku 2 v časti 4.2).

Po viacnásobných dávkach ivakaftoru a tezakaftoru počas 10 dní mali pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 až 9) 50 % zvýšenie AUC ivakaftoru a približne 36 % zvýšenie AUC a 10 % zvýšenie  $C_{max}$  tezakaftoru. Na základe týchto výsledkov sa pri použití Kalydeca v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene odporúča modifikovaný režim dávkovania (pozri tabuľku 2 v časti 4.2).

Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre 10 až 15) na farmakokinetiku ivakaftoru v monoterapii alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom 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. Preto sa použitie Kalydeca v monoterapii alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča, pokiaľ prínosy neprevýšia riziká (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časti 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 v monoterapii ani v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom. Vo farmakokinetickom 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, 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, sú podobné u mužov a žien.

#### *Starší ľudia*

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

Klinické štúdie ivakaftoru v kombinovanom režime s tezakaftorom nezahŕňali pacientov vo veku viac ako 75 rokov. 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 7.

**Tabuľka 7. Priemerná (SD) expozícia ivakaftoru podľa vekových skupín**

Veková skupina	Dávka	C <sub>min, ss</sub> (ng/ml)	AUC <sub>τ, ss</sub> (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)

Veková skupina	Dávka	C <sub>min, ss</sub> (ng/ml)	AUC <sub>τ, ss</sub> (ng*h/ml)
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

Farmakokinetické parametre ivakaftoru v kombinácii s tezakaftorom u dospievajúcich pacientov (vo veku 12-17 rokov) sú porovnateľné s parametrami u dospelých (pozri tabuľku 8).

**Tabuľka 8. Priemerná (SD) expozícia ivakaftoru pri použití v kombinácii s tezakaftorom podľa vekových skupín**

Veková skupina	Dávka	Priemerná (SD) C <sub>min, ss</sub> (ng/ml) ivakaftoru	Priemerná (SD) AUC <sub>τ, ss</sub> (ng*h/ml)
12 až 17 rokov n = 97	tezakaftor 100 mg denne / ivakaftor 150 mg každých 12 h	700 (413)	11 400 (5 500)
Dospelí (≥ 18 rokov) n = 389	tezakaftor 100 mg denne / ivakaftor 150 mg každých 12 h	738 (318)	11 400 (4 140)

### 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**

#### Jadro tablety

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

#### 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**

Filmom obalené tablety sú balené v teplom tvarovanom (polychlorotrifluoroetylén [PCTFE]/fólia) blistri alebo vo fľaši z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým bezpečnostným uzáverom, fóliou pokrytým indukčným tesnením a molekulárnym sitovým vysušovadlom.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

## **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>.

## 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 laktózy (ako monohydrát)

### Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku

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

*Pomocná látka so známym účinkom*

Každé vrecko obsahuje 73,2 mg laktózy (ako monohydrát)

### Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku

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

*Pomocná látka so známym účinkom*

Každé vrecko obsahuje 109,8 mg laktózy (ako monohydrát)

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 6 mesiacov, 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 6 mesiacov, batoláta, deti, dospievajúci a dospelí majú byť dávkovaní podľa tabuľky 1.

**Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pre pacientov vo veku 6 mesiacov a starších**

Hmotnosť	Dávka	Celková denná dávka
≥ 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 je dávka vynechaná do 6 hodín od času obvyklého užitia, pacient má byť poučený, aby dávku užil čo najskôr a aby potom nasledujúcu dávku užil v pravidelnom plánovanom čase. Ak od času obvyklého užitia 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 sa má dávka Kalydeca znížiť na jeden sáčok (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 je dávka Kalydeca taká, ako je odporúčaná hore, ale podaná jedenkrát denne (pozri časti 4.4 a 4.5).

### 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 s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa odporúča znížená dávka jedného sáčku (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 Kalydeca u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, preto sa jeho použitie u týchto pacientov neodporúča, pokiaľ prínosy neprevýšia riziká. V takýchto prípadoch má byť úvodná dávka taká, ako je odporúčaná hore, ale podaná každý druhý deň. Dávkovacie intervaly sa majú upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Kalydeca u detí mladších ako 6 mesiacov 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 alebo plod pomarančovníka horkého (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 štúdiu 6 preukázalo u pacientov s mutáciou *R117H-7T* spojenou s menej závažným ochorením (pozri časť 5.1).

V štúdiu 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> počas 16 týždňov liečby ivakaftorom v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1). Preto sa používanie Kalydeca v monoterapii 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 pred začatím liečby ivakaftorom odporúča urobiť

pečňové testy všetkým pacientom a to každé 3 mesiace počas prvého roku liečby a potom jedenkrát ročne. Častejšie sledovanie testov funkcie pečene by sa malo zväžiť u všetkých pacientov s anamnézou zvýšenia transamináz. V prípade významného zvýšenia hladín transamináz (napr. pacienti s ALT alebo AST > 5 x horná hranica normy (*the upper limit of normal*, ULN), alebo ALT alebo AST > 3 x ULN s bilirubínom > 2 x ULN), sa má liečba prerušiť a laboratórne sledovanie má pokračovať až do úpravy do normálnych hodnôt. Po úprave zvýšenia hladín transamináz sa majú zväžiť 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 6 mesiacov 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 môže byť znížená pri súbežnom používaní induktorov CYP3A, čo môže mať potenciálne za následok stratu účinnosti ivakaftoru. Preto sa súbežné používanie Kalydeca so silnými induktormi CYP3A neodporúča (pozri časť 4.5).

##### *Inhibítory CYP3A*

Dávka Kalydeca sa musí upraviť pri súbežnom používaní so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (pozri časti 4.2 a 4.5). U dojčiat vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov liečených súbežne ivakaftorom a stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A4 nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti.

#### Katarakta

U pediatrických pacientov liečených ivakaftorom boli hlásené prípady nekongenitálneho zakalenia šošovky bez vplyvu na zrak. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako užívanie kortikosteroidov a expozícia žiareniu), možné riziko pripisované liečbe 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 Kalydeca 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 Kalydeca 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, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycín a klaritromycín, sa odporúča zníženie dávky Kalydeca (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 inhibitory CYP3A, ako je flukonazol a erytromycín, sa odporúča zníženie dávky Kalydeca (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 Kalydecom je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom, ktoré obsahujú grapefruit alebo plod pomarančovníka horkého (pozri časť 4.2).

#### *Ciprofloxacín*

Súbežné podávanie ciprofloxacínu s ivakaftorom neovplyvňovalo expozíciu ivakaftoru. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania, ak je Kalydeco 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 Kalydeca 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 Kalydeca 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.

#### 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 spolupodávaní inhibitorov BCRP nepredpokladá zmena expozície ivakaftoru a M1–IVA, pričom žiadne potenciálne zmeny v expozícii M6–IVA by nemali byť klinicky relevantné.

#### 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 Kalydeca 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 Kalydecom 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**

Kalydeco 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 v združených 48-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 s incidenciou najmenej 3 % a až o 9 % vyššou ako v ramene s placebom, boli 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 u pacientov liečených ivakaftorom vo veku 6 mesiacov a starších**

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*Poruchy pečene a žlčových ciest*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).

Pediatrická populácia

Bezpečnostné údaje ivakaftoru boli hodnotené u 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 6 mesiacov a staršími a dospelými pacientmi.

Počas 24 týždňovej otvorenej klinickej štúdie fázy 3 u ivakaftoru u 34 pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov (štúdia 7) bola incidencia pacientov s eleváciou transamináz (ALT alebo AST) > 3 x ULN 14,7 % (5/34). Všetci 5 pacienti mali maximálnu ALT alebo AST hladinu > 8 x ULN, ktorá sa vrátila k východiskovým hodnotám po prerušení liečenia granulátom ivakaftoru. Terapia ivakaftorom bola permanentne prerušená u jedného pacienta. U detí vo veku od 6 do menej ako 12 rokov bola incidencia pacientov s eleváciou transamináz (ALT alebo AST) > 3 x ULN 15 % (6/40) u pacientov liečených ivakaftorom a 14,6 % (6/41) u pacientov, ktorí dostávali placebo. Jeden pacient liečený ivakaftorom (2,5 %) v tomto vekovom rozmedzí mal zvýšenie hladín transamináz ALT a AST > 8 x ULN. Vrchol zvýšenia testov funkcie pečene (ALT alebo AST) bol vo všeobecnosti vyšší u pediatrických pacientov ako u starších pacientov. 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 odozvu (rechallenge).

Počas 24 týždňovej otvorenej klinickej štúdie fázy 3 s ivakaftorom u pacientov vo veku menej ako 24 mesiacov (štúdia 8) bola incidencia pacientov so zvýšenými transaminázami (ALT alebo AST) > 3, > 5 a > 8 x ULN v skupine pacientov vo veku od 12 mesiacov do menej ako 24 mesiacov 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) a 11,1 % (2/18) v uvedenom poradí. V skupine pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 12 mesiacov mal jeden pacient (9,1 %) zvýšené ALT > 3 do ≤5 x ULN. U žiadneho pacienta nebol zvýšený celkový bilirubín. Žiaden pacient neukončil liečbu ivakaftorom kvôli zvýšeniu transamináz. U dvoch pacientov so zvýšením ALT alebo AST > 8 x ULN sa liečba ivakaftorom prerušila a následne sa úspešne obnovila (pozri časť 4.4, opatrenia pri zvýšených hladinách transamináz).

#### 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 štúdiu 5 (pozri údaje o farmakodynamických účinkoch a klinickej účinnosti).

*In vitro* reakcie pozorované v jednonábových 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 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 % CI -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 % CI -28, -20). V analýzách podskupín podľa veku bol u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších rozdiel v liečbe -21,87 mmol/l (95 % CI: -26,46; -17,28) a u pacientov vo veku 6 – 11 rokov -27,63 mmol/l (95 % CI: -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 alele 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 % CI -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 -67,9 mmol/l (95 % CI -77,6; -58,2). Výsledky boli konzistentné pre obe skupiny vo veku 12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov aj vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Štúdia 1 a 2: štúdie u pacientov s CF s mutáciou vrátkovania G551D*

Účinnosť Kalydeca 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> menej ako 70 % predpokladanej východiskovej hodnoty.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v obidvoch štúdiách bola priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> (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<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách u pacientov s východiskovou predpokladanou hodnotou FEV<sub>1</sub> 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 3.

**Tabuľka 3: Účinok ivakaftoru na iné koncové ukazovatele účinnosti v štúdiách 1 a 2**

Koncový ukazovateľ	Štúdia 1		Štúdia 2	
	Rozdiel v liečbe <sup>a</sup> (95 % IS)	P hodnota	Rozdiel v liečbe <sup>a</sup> (95 % IS)	P hodnota
<b>Priemerná absolútna zmena v skóre CFQ-R<sup>b</sup> respiračnej domény oproti východiskovej hodnote (body)<sup>c</sup></b>				
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
<b>Relatívne riziko pľúcnej exacerbácie</b>				
do 24. týždňa	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
do 48. týždňa	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Priemerná absolútna zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote (kg)</b>				
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
<b>Priemerná absolútna zmena BMI oproti východiskovej hodnote (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
v 24. týždni	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
v 48. týždni	0,93	< 0,0001	1,09	0,0003

	Štúdia 1		Štúdia 2	
Koncový ukazovateľ	Rozdiel v liečbe <sup>a</sup> (95 % IS)	P hodnota	Rozdiel v liečbe <sup>a</sup> (95 % IS)	P hodnota
	(0,48; 1,38)		(0,51; 1,67)	
<b>Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v z-skóre</b>				
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

<sup>a</sup> Rozdiel v liečbe = účinok ivakaftoru – účinok placeba

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

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Hazard ratio do prvej pľúcnej exacerbácie

<sup>e</sup> 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, nezaslepeným 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 soľného 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 FEV<sub>1</sub> ≥ 40 % (priemerný predpokladaný FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> na začiatku liečby u pacientov liečených placebo 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 FEV<sub>1</sub> (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 % CI) medzi ivakaftorom a placebo 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 FEV<sub>1</sub> v 8. týždni) je uvedený v tabuľke 4. Na základe klinickej (percento predpokladaného FEV<sub>1</sub>) a farmakodynamickej (chloridy v pote) odpovede na ivakaftor, účinnosť u pacientov s mutáciou *G970R* nemohla byť stanovená.

**Tabuľka 4: Vplyv ivakaftoru na premenné účinnosti v celkovej populácii a pre špecifické mutácie *CFTR***

Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV <sub>1</sub>	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	CFQ- R skóre respiračnej domény (body)
do 8. týždňa	v 8. týždni	do 8. týždňa
Všetci pacienti (N=39) Výsledky uvedené ako priemerná (95 % CI) zmena oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených ivakaftorom vs liečených placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
<b>Pacienti zoskupení podľa typov mutácie (n)</b> 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 <sub>1</sub> (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 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>#</sup> (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 <sup>††</sup> (-71, -54)	5 (-3, 13)

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

<sup>†</sup> Odráža výsledky od jediného pacienta s mutáciou *G551S* s údajmi v 8. týždni.

<sup>††</sup> n=3 pre analýzu absolútnej zmeny chloridov v pote

<sup>#</sup> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> po ďalších 16 týždňoch liečby ivakaftorom. Na nasledujúcom vyšetrení, 4 týždne po skončení podávania ivakaftoru, stredná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> ≥ 40 %.

Priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV<sub>1</sub> (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: nezaslepené 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 5 ukazuje výsledok priemernej (SD) absolútnej zmeny v percentách predpokladaného FEV<sub>1</sub> pre obe skupiny pacientov. Pre pacientov v skupine placebo/ivakaftor je východiskové percento predpokladaného FEV<sub>1</sub> ako v štúdiu 4, kým pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor je východisková hodnota ako v štúdiu 1 a 2.

**Tabuľka 5: Vplyv ivakaftoru na predpokladanú hodnotu FEV<sub>1</sub> vyjadrenú v percentách v štúdiu 4**

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

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

<sup>†</sup> Zmena oproti východiskovej hodnote predchádzajúcej štúdie po 48 týždňoch liečby placebom.

Keď je priemerná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> (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 % CI -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 FEV<sub>1</sub>, 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 % CI 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 FEV<sub>1</sub> medzi ivakaftorom a placebo 5,3 % (95 % CI 1,3; 9,3). U pacientov s potvrdenou genetickou variantou *R117H-7T* bol rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo 0,2 % (95 % CI -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 % CI 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 FEV<sub>1</sub> (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/m<sup>2</sup> (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 FEV<sub>1</sub> 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 6 mesiacov do menej ako 24 mesiacov sa hodnotili v kompletnej kohorte pacientov v pokračovacej, otvorenej klinickej štúdií fázy 3 v trvaní 24 týždňov u pacientov vo veku menej ako 24 mesiacov (štúdia 8).

Časti 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, a 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. Pacienti dostávali ivakaftor 25 mg, 50 mg alebo 75 mg podľa ich 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 6 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 6.

**Tabuľka 6: Účinnosť ivakaftoru na rastové parametre u pacientov vo veku od 6 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	29	0,34 (0,73)	0,27 [-1,46; 1,79]	0,23 (0,47)	0,13 [-0,54; 1,63]
Z-skóre dĺžky vzhľadom na vek	28	0,10 (0,86)	0,15 [-1,45; 1,61]	0,27 (0,94)	0,44 [-1,81; 3,38]
Z-skóre hmotnosti vzhľadom na dĺžku	28	0,43 (0,92)	0,37 [-1,51; 2,16]	0,15 (0,94)	0,19 [-2,04; 2,22]

U pacientov vo veku 6 mesiacov až menej ako 24 mesiacov, u ktorých boli dostupné obidve hodnoty, pri zaradení a v 24. týždni, bola u šiestnástich 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 19,8 µg/g (23) a 248,2 µg/g (135,6), v uvedenom poradí (priemerná [SD] absolútna zmena bola 228,4 µg/g [136,5]). Výsledky boli konzistentné pre obe skupiny vo veku 12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov aj vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 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. Expozícia ivakaftoru sa zvýšila približne 2,5- až 4-násobne pri podávaní s jedlom obsahujúcim tuky. Ivakaftor sa má 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 x 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  $AUC_{0-\infty}$  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 potenciálne zníženej aktivity CYP3A4 u pacientov nesúcich variant CYP3A4\*22 na expozíciu ivakaftoru nie je známy.

### 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 u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene pri používaní Kalydeca v monoterapii odporúča modifikovaný režim dávkovania (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. Preto sa použitie Kalydeca u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča, pokiaľ prínosy neprevýšia riziká (pozri časť 4.2 a časť 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 štúdii 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 v monoterapii 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 7.

**Tabuľka 7. Priemerná (SD) expozícia ivakaftoru podľa vekových skupín**

Veková skupina	Dávka	C <sub>min, ss</sub> (ng/ml)	AUC <sub>τ, ss</sub> (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)
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 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**

koloidný bezvodý oxid kremičitý  
sodná soľ kroskarmelózy  
acetát sukcinát hypromelózy  
monohydrát laktózy  
magnéziumstearát  
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**

Granulát je balený vo vrecku 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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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

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:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
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 LÁTKO**

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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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 TABLET**

**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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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 Kalydeco 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 VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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 IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – 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 FEAŠU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety  
ivacaftorum

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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 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 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 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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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 užité jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuk.

Tu nadvihnite a 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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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 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 VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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 LÁTOK

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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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 VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ 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 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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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. 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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/12/782/004

**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 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 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 lekárnik.
- 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 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 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 na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, 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*.

Kalydeco tablety sa tiež môžu používať v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom na liečbu dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s CF, ktorí majú dve mutácie *F508del* v géne *CFTR* (homozygotní pre mutáciu *F508del*), alebo ktorí majú mutáciu *F508del* a určité ďalšie druhé mutácie (heterozygotní pre mutáciu *F508del*). Pokiaľ vám bol predpísaný Kalydeco na podanie s tezakaftorom/ivakaftorom, prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa tezafaktoru/ivakaftoru. Obsahuje dôležité informácie o tom, ako tieto dva lieky užívať.

#### 2. Čo potrebuje 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

- 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) sa pozorovali zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov v krvi. Okamžite informujte svojho lekára, ak trpíte 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

Váš 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 pečeňových 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), ak ste podstúpili transplantáciu orgánu.
- U niektorých detí a dospelých liečených Kalydecom (samostatne alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom) 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) 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 dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom vo veku do 6 mesiacov, pretože nie je známe, či je u týchto detí podávanie ivakaftoru bezpečné a účinné.

Nepodávajte tento liek v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom u detí vo veku do 12 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 ako ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol a flukonazol, používané na liečbu plesňových infekcií
- Antibiotiká ako telitromycín, klaritromycín, erytromycín, rifampicín a rifabutín, používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- Antikonvulzíva ako fenobarbital, karbamazepín a fenytoín, používané na liečbu epileptických záchvatov
- Rastlinné lieky ako ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)
- Imunosupresíva ako cyklosporín, takrolimus, everolimus a sirolimus, používané po transplantácii orgánov

- Srdcové glykozidy ako digoxín používané na liečbu mierneho až stredne závažného kongestívneho srdcového zlyhania a abnormálneho srdcového rytmu, ktorý sa nazýva fibrilácia predsiení
- Antikoagulanciá ako warfarín, používané na prevenciu tvorby a zväčšovania krvných zrazenín v krvi a v krvných cievach
- Lieky na diabetes (cukrovku) ako glimepirid a glipizid, používané na zníženie hladiny cukru v krvi.

### **Kalydeco a jedlo a nápoje**

Počas liečby Kalydecom sa vyhýbajte jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit alebo plod pomarančovníka horkého, 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 svojim 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 svojim lekárom. Váš lekár rozhodne, či vám odporučí ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu ivakaftorom. 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, nevedzte vozidlá, bicykel alebo neobsluhujte stroje.

### **Dôležité informácie o obsahu Kalydeca**

**Kalydeco obsahuje laktózu.** 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.

Odporúčaná dávka Kalydeca je jedna 150 mg tableta každých 12 hodín (celkovo 2 tablety: 300 mg denne).

Odporúčaná dávka Kalydeca v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom je jedna tableta tezakaftoru/ivakaftoru ráno a jedna tableta Kalydeco 150 mg večer. Tablety užívajte približne s 12 hodinovým odstupom.

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.

### **Použitie u detí**

U detí do 6 rokov veku sú vhodnejšie iné formy tohto lieku (granulát vo vrecku); opýtajte sa vášho lekára alebo lekárnika.

Kalydeco je určené 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 vajíčka. 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 zahŕňajú bolesť žalúdka (brucha) a zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov v krvi. Pokiaľ sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto, ihneď kontaktujte svojho 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
- Vyrážka
- Zmena typu baktérií v hliene

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

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

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

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

### **Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospelých**

Vedľajšie účinky u detí a dospelých sú podobné ako tie, ktoré sa pozorovali u dospelých. Avšak zvýšené hodnoty pečenej 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 obale 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. Každá 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 magnéziumstearát.
- 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 dôležitú informáciu o obsahu Kalydeca.

### **Ako vyzerá Kalydeco a obsah balenia**

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

Kalydeco je dostupné v nasledovných veľkostiach 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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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 Británia

**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 lekárnika.
- 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 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 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 6 mesiacov 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, 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 pečenných enzýmov v krvi. Okamžite informujte lekára vášho dieťaťa, ak vaše dieťa trpí ktorýmkoľvek z týchto príznakov, ktoré môžu byť prejavom pečenných problémov:
  - Bolesť alebo ťažkosti v pravej hornej oblasti brucha
  - Zožltnutie kože alebo bielej časti očí
  - Strata chuti do jedla
  - Nevoľnosť alebo vracanie
  - Tmavý močLekár 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 pečenných 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 dospelých.  
Lekár vášho dieťaťa môže vykonať niektoré očné vyšetrenia pred liečbou a počas liečby ivakaftorom.

## Deti

Nepodávajte tento liek deťom vo veku do 6 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 ako ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol a flukonazol, používané na liečbu plesňových infekcií.
- Antibiotiká ako telitromycín, klaritromycín, erytromycín, rifampicín a rifabutín, používané na liečbu bakteriálnych infekcií.
- Antikonvulzíva ako fenobarbital, karbamazepín a fenytoín, používané na liečbu epileptických záchvatov.
- Rastlinné lieky ako ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)
- Imunosupresíva ako cyklosporín, takrolimus, everolimus a sirolimus, používané po transplantácii orgánov.
- Srdcové glykozidy ako digoxín, používané na liečbu mierneho až stredne závažného kongestívneho srdcového zlyhania a abnormálneho srdcového rytmu, ktorý sa nazýva fibrilácia predsiení.
- Antikoagulancia ako warfarín, používané na prevenciu tvorby a zväčšovania krvných zrazenín v krvi a v krvných cievach.
- Lieky na diabetes (cukrovku) ako glimepirid a glipizid, používané na zníženie hladiny cukru v krvi.

## Kalydeco a jedlo a nápoje

Počas liečby Kalydecom zabezpečte, aby dieťaťu neboli podané jedlá alebo nápoje obsahujúce grapefruit alebo plod pomarančovníka horkého, 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.

## Dôležité informácie o obsahu Kalydeca

**Kalydeco obsahuje laktózu.** 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 6 mesiacov a starších**

Hmotnosť	Dávka	Celková denná dávka
Od 5 kg do menej ako 7 kg	Jedno vrečko 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 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 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** buď stredne ťažkú alebo ťažkú **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:** dávka sa môže znížiť na polovičnú indikovanú dávku uvedenú v tabuľke vyššie, to znamená jedno vrečko jedenkrát denne.
- **Ťažká porucha funkcie pečene:** 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.

Kalydeco je určené na perorálne použitie(cez ústa).

Každé vrečko je len na jedno použitie.



Podávanie Kalydeca vášmu dieťaťu

- Držte vrečko granulátu v hornej časti, kde je vyznačená čiara.
- Zatraste jemne vrečkom, aby sa obsah usadil.
- Vrečko 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 vajíčka. 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 neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky zahŕňajú bolesť žalúdka (brucha) a zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov v krvi. Pokiaľ sa u vášho dieťaťa vyskytne ktorýkoľvek z týchto, ihneď kontaktujte jeho 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
- Vyrážka
- Zmena typu baktérií v hliene

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

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

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

- Kongescia 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 pečenejých 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 uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale 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, magnéziumstearát, manitol, sukralóza a laurylsíran sodný (E487).

Na konci časti 2 pozri dôležitú informáciu o obsahu Kalydeca.

### 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

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

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 Británia

**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.