

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 83,6 mg laktoosmonohüdraati.

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 167,2 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helesinised kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „V 75“ ja teine külg on tühi (12,7 mm × 6,8 mm muudetud tableti kujulised).

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helesinised kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „V 150“ ja teine külg on tühi (16,5 mm × 8,4 mm muudetud tableti kujulised).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kalydeco tabletid on näidustatud:

- Monoteraapiana tsüstilise fibroosiga täiskasvanute ning 6-aastaste ja vanemate ning 25 kg või rohkem kaaluvate laste ja noorukite raviks, kellel on mutatsioon *R117H CFTR* või tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (*CFTR*) geenis üks järgmistest värvamutatsioonidest (III klassi mutatsioonid): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* või *S549R* (vt lõigud 4.4 ja 5.1).
- Kombinatsioonravis koos tesakaftoori/ivakaftoori tablettidega tsüstilise fibroosiga täiskasvanute, noorukite ning 6-aastaste ja vanemate laste raviks, kes on tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (*CFTR*) geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed või mutatsiooni *F508del* suhtes heterosügootsed ja kellel on *CFTR*-geenis üks

järgmistest mutatsioonidest: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G ja 3849+10kbC→T*.

- Kombinatsioonravis koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori tablettidega tsüstilise fibroosiga täiskasvanute, noorukite ning 6-aastaste ja vanemate laste raviks, kellel on *CFTR*-geenis vähemalt üks *F508del*-mutatsioon (vt lõik 5.1)

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kalydecot võib määrata ainult tsüstilise fibroosi ravis kogenud arst. Kui patsiendi genotüüp ei ole teada, tuleb enne ravi alustamist kasutada täpset ja valideeritud genotüübi määramise meetodit näidustatud mutatsiooni olemasolu kinnitamiseks *CFTR*-geenis (vt lõik 4.1). Kohalike kliiniliste soovitude kohaselt tuleb määrata kindlaks mutatsiooniga *R117H* tuvastatud polü-T variandi faas.

Annustamine

Täiskasvanutel, noorukitel ja 6-aastastel ja vanematel lastel tuleb kasutada tabelis 1 ettenähtud annuseid.

Tabel 1. Annustamissoovitused

Vanus/kehakaal	Hommikune annus	Õhtune annus
Ivakaftoor monoterapias		
6-aastased ja vanemad, ≥ 25 kg	Üks 150 mg ivakaftoori tablett	Üks 150 mg ivakaftoori tablett
Ivakaftoor kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga		
6-aastased kuni < 12 -aastased, < 30 kg	Üks 50 mg tesakaftoori /75 mg ivakaftoori tablett	Üks 75 mg ivakaftoori tablett
6-aastased kuni < 12 -aastased, ≥ 30 kg	Üks 100 mg tesakaftoori /150 mg ivakaftoori tablett	Üks 150 mg ivakaftoori tablett
12-aastased ja vanemad	Üks 100 mg tesakaftoori /150 mg ivakaftoori tablett	Üks 150 mg ivakaftoori tablett
Ivakaftoor kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga		
6-aastased kuni < 12 -aastased, < 30 kg	Kaks 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 75 mg ivakaftoori tablett
6-aastased kuni < 12 -aastased, ≥ 30 kg	Kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 150 mg ivakaftoori tablett
12-aastased ja vanemad	Kaks 75 mg ivakaftoori /50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 150 mg ivakaftoori tablett

Hommikune ja õhtune annus tuleb võtta ligikaudu 12-tunnise vahega, koos rasva sisaldava toiduga (vt „Manustamisviis“).

Vahelejäänud annus

Kui vahelejäänud hommikusest või õhtusest annusest on möödunud 6 tundi või vähem, tuleb patsiendile anda nõu see võtta niipea kui võimalik ning võtta siis järgmine annus tavalisel ettenähtud ajal. Kui annuse tavalisest võtmisajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, tuleb patsiendile anda nõu oodata järgmise annuse ettenähtud ajani.

Patsientidele, kellele on määratud Kalydeco kombinatsioonravi, tuleb anda nõu mitte võtta samal ajal rohkem kui kummagi ravimi üks annus.

CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

Samaaegsel kasutamisel mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb ivakaftoori annust kohandada vastavalt tabelile 2. Annustamisintervalle tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest (vt lõigud 4.4 ja 4.5)

Tabel 2. Annustamissoovitused samaaegseks kasutamiseks mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega

Vanus/kehakaal	Mõõdukad CYP3A inhibiitorid	Tugevad CYP3A inhibiitorid
Ivakaftoor monoterapiaga		
6-aastased ja vanemad, ≥ 25 kg	Üks hommikune 150 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Üks hommikune 150 mg ivakaftoori tablett kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
Ivakaftoor kombinatsioonravis tesakaftoori/ivakaftooriga		
6-aastased kuni < 12-aastased, < 30 kg	Vaheldumisi päevadel: - esimesel päeval hommikul üks tablett 50 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori - järgmisel päeval hommikul üks 75 mg ivakaftoori tablett Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Üks hommikune 50 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori tablett kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
6-aastased kuni < 12-aastased, ≥ 30 kg	Vaheldumisi päevadel: - esimesel päeval hommikul üks tablett 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori üks kord ööpäevas - järgmisel päeval hommikul üks 150 mg ivakaftoori tablett Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Üks hommikune 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
12-aastased ja vanemad	Vaheldumisi päevadel: - esimesel päeval hommikul üks tablett 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori - järgmisel päeval hommikul üks 150 mg ivakaftoori tablett Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Üks hommikune 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
Ivakaftoor kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga		
6-aastased kuni < 12-aastased, < 30 kg	Vaheldumisi päevadel: - esimesel päeval hommikul kaks tabletti 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori - järgmisel päeval hommikul üks 75 mg ivakaftoori tablett Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Kaks hommikust tabletti 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.

Vanus/kehakaal	Mõõdukad CYP3A inhibiitorid	Tugevad CYP3A inhibiitorid
6-aastased kuni < 12-aastased, ≥ 30 kg	Vaheldumisi päevadel: - esimesel päeval hommikul kaks tabletti 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori - järgmisel päeval hommikul üks 150 mg ivakaftoori tablett Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Kaks hommikust tabletti 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
12-aastased ja vanemad	Vaheldumisi päevadel: - esimesel päeval hommikul kaks tabletti 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori - järgmisel päeval hommikul üks 150 mg ivakaftoori tablett Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Hommikul kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.

Patsientide erirühmad

Eakad

Ivakaftooriga (monoteraapiana või kombinatsioonravi tesakaftoori/ivakaftooriga) ravitud eakate patsientide kohta on väga vähe andmeid. Annuse kohandamine spetsiaalselt sellel patsiendirühmal ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30 ml/min või vähem) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass A) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass B) või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) tuleb ivakaftoori annust kohandada vastavalt tabelile 3 (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Tabel 3. Annustamissoovitused mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele

Vanus/kehakaal	Mõõdukas (Child-Pugh' klass B)	Raske (Child-Pugh' klass C)
Ivakaftoor monoteraapiana		
6-aastased ja vanemad, ≥ 25 kg	Üks hommikune 150 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Kasutamine ei ole soovitatav , välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske. Kui kasutatakse, võtta hommikul üks 150 mg ivakaftoori tablett üle päeva või harvemini olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.

Vanus/kehakaal	Mõõdukas (Child-Pugh' klass B)	Raske (Child-Pugh' klass C)
Ivakaftoor kombinatsioonravis tesakaftoori/ivakaftooriga		
6-aastased kuni < 12-aastased, < 30 kg	Üks hommikune 50 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Kasutamine ei ole soovitatav , välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske. Kui kasutatakse, võtta hommikul üks 50 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas või harvemini olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
6-aastased kuni < 12-aastased, ≥ 30 kg	Üks hommikune 150 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Kasutamine ei ole soovitatav , välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske. Kui kasutatakse, võtta hommikul üks 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas või harvemini olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
12-aastased ja vanemad	Üks hommikune 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Kasutamine ei ole soovitatav , välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske. Kui kasutatakse, võtta hommikul üks 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett üks kord ööpäevas või harvemini olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
Ivakaftoor kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga		
6-aastased kuni < 12-aastased, < 30 kg	Ei ole soovitatav kasutada , välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske. Kui kasutatakse, tuleb annust kohandada järgmiselt: 1. päev: hommikul kaks 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori tabletti 2. päev: hommikul üks 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori tablett. Seejärel jätkata vaheldumisi 1. päeva ja 2. päeva annustamisega. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Ei tohi kasutada.

Vanus/kehakaal	Mõõdukas (Child-Pugh' klass B)	Raske (Child-Pugh' klass C)
6-aastased kuni < 12-aastased, ≥ 30 kg	Ei ole soovitatav kasutada, välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske. Kui kasutatakse, tuleb annust kohandada järgmiselt: 1. päev: hommikul kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti 2. päev: üks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tablett. Seejärel jätkata vaheldumisi 1. päeva ja 2. päeva annustamisega. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Ei tohi kasutada.
12-aastased ja vanemad	Ei ole soovitatav kasutada, välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske. Kui kasutatakse, tuleb annust kohandada järgmiselt: 1. päev: kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti 2. päev: üks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tablett. Seejärel jätkata vaheldumisi 1. päeva ja 2. päeva annustamisega. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Ei tohi kasutada.

Lapsed

Ivakaftoori ohutus ja efektiivsus monoterapiiana ei ole tõestatud alla 1 kuu vanustel lastel ega alla 6 kuu vanustel enneaegselt sündinud lastel (gestatsioonivanus vähem kui 37 nädalat), samuti mitte kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga alla 6 aasta vanustel lastel või kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga alla 2 aasta vanustel lastel. Andmed puuduvad.

Kättesaadavad andmed alla 6 aasta vanuste patsientide kohta, kellel on *CFTR*-geenis mutatsioon *R117H*, on piiratud. Teadaolevad andmed 6-aastaste ja vanemate patsientide kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Suukaudne. Patsiente tuleb juhendada, et tabletid tuleb alla neelata tervelt. Tablette ei tohi enne allaneelamist närida, purustada ega osadeks murda, sest muude manustamisviiside toetamiseks ei ole praegu kliinilisi andmeid saadaval.

Ivakaftoori tablette tuleb võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Ravi ajal tuleb vältida greipi sisaldavaid toite ja jooke (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Uuringutesse 770-102, 770-103, 770-111 ja 770-110 kaasati ainult sellised tsüstilise fibroosiga patsiendid, kellel oli *CFTR*-geeni vähemalt ühes alleelis väravamutatsioon (III klassi mutatsioon) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* või mutatsioon *G970R* või mutatsioon *R117H* (vt lõik 5.1).

Uuringusse 770-111 kaasati neli *G970R*-mutatsiooniga patsienti. Kolmel neljast patsiendist muutus higi kloriidisisalduse analüüsi tulemus < 5 mmol/l võrra ja selles rühmas FEV₁ kliiniliselt olulist paranemist pärast 8-nädalast ravi ei saavutatud. Kliinilist efektiivsust *CFTR*-geeni *G970R*-mutatsiooniga patsientidel ei olnud võimalik tõestada (vt lõik 5.1).

CFTR-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsete tsüstilise fibroosiga patsientide II faasi uuringu efektiivsuse tulemused ei näidanud statistiliselt olulist erinevust FEV₁-s 16-nädalase ivakaftoorravi ajal võrreldes platseeboga (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole ivakaftoori monoterapiana kasutamine neil patsientidel soovitatav.

Ivakaftoori positiivse toime kohta kergema haiguse ja *R117H-7T* mutatsiooniga patsientidel on uuringus 770-110 vähem tõendeid (vt lõik 5.1).

Ivakaftoori kombinatsioonravi tesakaftoori/ivakaftooriga ei tohi määrata tsüstilise fibroosiga patsientidele, kes on mutatsiooni *F508del* suhtes heterosügootsed ja kellel on *CFTR*-geeni teine mutatsioon, mida ei ole lõigus 4.1 loetletud.

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksakahjustus

Ühel tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga patsiendil tekkis ivakaftoori kombineeritud raviskeemis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutamisel maksapuudulikkus, mille tõttu tehti siirdamine. Selle ravimi kasutamisel olemasoleva kaugelearenenud maksahaigusega (nt tsirroos, portaalhüpertensioon) patsientidel tuleb olla ettevaatlik ja kasutada ainult sel juhul, kui saadav kasu eeldatavalt ületab kaasnevaid riske. Neil patsientidel kasutamisel tuleb patsiente pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli mõõdukat transaminaaside (alaniini transaminaas [ALAT] või aspartaadi transaminaas [ASAT]) aktiivsuse suurenemist. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist on täheldatud mõnel patsiendil, keda raviti ainult ivakaftooriga või kombinatsioonravis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga. Ivakaftoori kombineeritud raviskeemis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutataval patsientidel on nende suurenemistega vahel kaasnenud üldbilirubiini sisalduse samaaegne suurenemine. Seetõttu on soovitatav teha kõikidel patsientidel transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsuse ja üldbilirubiini sisalduse hindamisi enne ravi alustamist ivakaftooriga, iga 3 kuu järel ravi esimesel aastal ja seejärel kord aastas. Kõigil patsientidel, kellel on esinenud maksahaigust või transaminaaside aktiivsuse suurenemist, tuleb kaaluda maksafunktsiooni analüüsede sagedamat jälgimist. Transaminaaside aktiivsuse olulise suurenemise korral (nt patsientidel, kellel on ALAT-i või ASAT-i aktiivsus veres normi ülempiirist > 5 korda suurem või ALAT-i või ASAT-i aktiivsus veres normi ülempiirist > 3 korda suurem ja bilirubiini sisaldus on normi ülempiirist > 2 korda suurem) tuleb annustamine katkestada ja kõrvalekallete taandumiseni on vajalik laborianalüüsede hoolikas jälgimine. Transaminaaside aktiivsuse vähenemisel tuleb hinnata ravi jätkamise kasu ja riske (vt lõik 4.2, 4.8 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Ivakaftoori monoterapia või ivakaftoori ja tesakaftoori/ivakaftoori kombinatsioonravi kasutamine 6-aastastel ja vanematel raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui raviga seotud kasu ületab riske. Neil patsientidel ei tohi ivakaftoori kasutada kombinatsioonravis koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga (vt tabel 3 lõigus 4.2 ja lõigud 4.8 ja 5.2).

6-aastastel ja vanematel mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav ivakaftoori kasutamine kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga. Ravi võib kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ja eeldatav kasu ületab riske. Kui seda kasutatakse, tuleb seda kasutada ettevaatlikult, vähendatud annusega (vt tabel 3 lõigus 4.2 ja lõigud 4.8 ja 5.2).

Depressioon

Ivakaftooriga peamiselt kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ravitud patsientidel on esinenud depressiooni (sealhulgas suitsiidimõtteid ja -katseid), mis tekib tavaliselt kolme kuu jooksul alates ravi alustamisest ning patsientidel, kellel on varem esinenud psühhiaatrilisi häireid. Mõnel juhul see sümptom pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist leevenes. Patsiente (ja hooldajaid) tuleb hoiatada, et patsiente on vaja jälgida depressiivse meeleolu, suitsiidimõtete või käitumises esinevate ebatavaliste muutuste suhtes ning et nad peavad nende sümptomite tekkimisel kohe arstiga nõu pidama.

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav olla ivakaftoori kasutamisel ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Patsiendid pärast elundi siirdamist

Ivakaftoori kasutamist ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine. Seetõttu ei ole selle kasutamine siirdatud elundiga patsientidel soovitatav. Koostoimete kohta tsüklosporiini või takroliimusega vt lõik 4.5.

Lööbed

Löövete esinemissagedus ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga oli naistel, eelkõige hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel naistel, suurem kui meestel. Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite mõju lööbe tekkimisele ei saa välistada. Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel naistel, kellel tekib lööve, tuleb kaaluda ravi katkestamist ivakaftooriga kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ja hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega. Pärast lööbe kadumist tuleb kaaluda ivakaftoori kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga jätkamise sobivust ilma hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditeta. Kui lööve ei kordu, võib kaaluda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise jätkamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed ravimitega

CYP3A indutseerijad

Samaaegsel kasutamisel CYP3A indutseerijatega väheneb ivakaftoori kontsentratsioon oluliselt ning ivakaftoori efektiivsus võib seetõttu väheneda; seetõttu ei ole ivakaftoori samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.5).

CYP3A inhibiitorid

Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori kontsentratsioon oluliselt suureneb. Ivakaftoori samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb ivakaftoori annust kohandada (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.5).

Lapsed

Ivakaftooriga ja ivakaftoori sisaldavate raviskeemidega ravitud lastel on teatatud omandatud läätse läbipaistmatus/katarakti juhtumeid, mis nägemisele mõju ei avaldanud. Kuigi mõnel juhul esines ka teisi riskitegureid (näiteks kortikosteroidide kasutamine ja kokkupuude kiirgusega), ei saa ivakaftoorraviga kaasnevat võimalikku riski välistada. Ravi alustamisel ivakaftooriga on soovitatav lastel teha ravieelne oftalmoloogiline kontroll ja järelkontrollid (vt lõik 5.3).

Teadaolevat toimet omavad abained

Laktoos

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ivakaftoor on CYP3A4 ja CYP3A5 substraat, nõrk CYP3A ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor ja potentsiaalne CYP2C9 inhibiitor. *In vitro* uuringud on näidanud, et ivakaftoor ei ole P-gp substraat.

Ivakaftoori farmakokineetikat mõjutavad ravimid

CYP3A-d indutseerivad ained

Ivakaftoori samaaegsel manustamisel rifampitsiini kui tugeva CYP3A indutseerijaga vähenes ivakaftoori kontsentratsioon (AUC) 89% ja vähenes hüdroksümetüülivakaftoori (M1) kontsentratsioon vähem kui ivakaftoori kontsentratsioon. Ivakaftoori samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega, nagu rifampitsiin, rifabutiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna (*Hypericum perforatum*), ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ivakaftoori annuse kohandamist ei soovitata manustamisel koos mõõdukate või nõrkade CYP3A indutseerijatega.

CYP3A inhibiitorid

Ivakaftoor on CYP3A tundlik substraat. Manustamine samaaegselt ketokonasooli kui tugeva CYP3A inhibiitoriga suurendas ivakaftoori kontsentratsiooni (mõõdetuna kõvera aluse pindalana (AUC)) 8,5-kordselt ja suurendas metaboliidi M1 kontsentratsiooni vähem kui ivakaftoori kontsentratsiooni. Soovitatav on vähendada ivakaftoori annust selle manustamisel koos tugevate CYP3A inhibiitoritega, nagu ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin ja klaritromütsiin (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.4).

Samaaegne manustamine flukonasooli kui CYP3A mõõduka inhibiitoriga suurendas ivakaftoori kontsentratsiooni 3-kordselt ja suurendas M1 kontsentratsiooni vähem kui ivakaftoori

kontsentratsiooni. Soovitav on vähendada ivakaftoori annust selle manustamisel koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega, nagu flukonasool, erütromütsiin ja verapamiil (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.4).

Ivakaftoori samaaegne manustamine greibimahлага, mis sisaldab üht või mitut CYP3A-d mõõdukalt inhibeerivat komponenti, võib suurendada ivakaftoori kontsentratsiooni. Ravi ajal ivakaftooriga tuleb vältida greipi sisaldavaid toite ja jooke (vt lõik 4.2).

Ivakaftoori potentsiaalne koostoime transporteritega

In vitro uuringute kohaselt ei ole ivakaftoor OATP1B1 või OATP1B3 substraat. Ivakaftoor ja selle metaboliidid on *in vitro* BCRP substraadid. Sellele omase läbilaskvuse ja muutumatul kujul eritumise vähesel määral ei mõjuta manustamine samaaegselt BCRP inhibiitoritega eeldatavalt ivakaftoori ja M1-IVA kontsentratsioone ning M6-IVA kontsentratsioonide potentsiaalsed muutused ei ole eeldatavalt kliiniliselt olulised.

Tsiprofloksatsiin

Tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine ivakaftooriga ei mõjutanud ivakaftoori kontsentratsiooni. Ivakaftoori manustamisel koos tsiprofloksatsiiniga ei ole annuse kohandamine vajalik.

Ivakaftoori poolt mõjutatavad ravimid

Ivakaftoori manustamine võib suurendada selliste ravimite süsteemset kontsentratsiooni, mis on CYP2C9 ja/või P-gp ja/või CYP3A tundlikud substraadid, ning see võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid.

CYP2C9 substraadid

Ivakaftoor võib inhibeerida CYP2C9-t. Seetõttu on ivakaftoori koosmanustamisel varfariiniga soovitatav jälgida rahvusvahelist normitud suhet (INR). Muude ravimite hulka, mille korral võib ekspositsioon suureneeda, kuuluvad glimepiriid ja glipisiid; neid ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega.

Digoksiin ja teised P-gp substraadid

Manustamine samaaegselt tundliku P-gp substraadi digoksiiniga suurendas digoksiini kontsentratsiooni 1,3-kordselt, mis on kooskõlas P-gp nõrga inhibeerimisega ivakaftoori poolt. Ivakaftoori manustamine võib suurendada P-gp tundlikeks substraatideks olevate ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ning kõrvaltoimeid. Kasutamisel samaaegselt digoksiini või teiste kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraatidega (näiteks tsüklosporiini, everoliimuse, siroliimuse või takroliimusega) tuleb olla ettevaatlik ja on soovitatav patsienti sobival viisil jälgida.

CYP3A substraadid

Manustamine samaaegselt (suukaudse) midasolaami kui spetsiifilise CYP3A substraadiga suurendas midasolaami kontsentratsiooni 1,5-kordselt, mis näitab CYP3A nõrka inhibeerimist ivakaftoori poolt. CYP3A substraatide (näiteks midasolaam, alprasolaam, diasepaam või triasolaam) annust ei ole manustamisel koos ivakaftooriga vaja kohandada.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Ivakaftoori kasutamist on uuritud koos östrogeeni/progesterooni sisaldava suukaudse rasestumisvastase ravimitega kasutamisel ning leitud, et see ei mõjuta oluliselt suukaudse rasestumisvastase ravimi plasmakontsentratsioone. Seetõttu ei ole suukaudsete rasestumisvastaste vahendite annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ivakaftoori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida ivakaftoori kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et ivakaftoor eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine ivakaftooriga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed ivakaftoori mõju kohta inimeste fertiilsusele puuduvad. Ivakaftoor mõjutas fertiilsust rottidel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ivakaftoor mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ivakaftoor võib põhjustada peeringlust (vt lõik 4.8) ning seetõttu tuleb patsientidel soovitada peeringluse tekkimisel mitte juhtida autot ega käsitseta masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 6-aastastel ja vanematel patsientidel ivakaftoori kasutamisel on peavalu (23,9%), orofarüingeaalne valu (22,0%), ülemiste hingamisteede infektsioon (22,0%), ninakinnisus (20,2%), kõhuvalu (15,6%), nasofarüngiit (14,7%), kõhulahtisus (12,8%), peeringlus (9,2%), lööve (12,8%) ja bakterite sisaldumine rögas (12,8%). Transaminaaside aktiivsuse suurenemist esines 12,8%-l ivakaftooriga ravitud patsientidest *versus* 11,5% platseeboga ravitud patsientidest).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed 2-aastastel kuni vähem kui 6-aastastel patsientidel olid ninakinnisus (26,5%), ülemiste hingamisteede infektsioon (23,5%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (14,7%), lööve (11,8%) ja bakterite sisaldumine rögas (11,8%).

Tõsised kõrvaltoimed ivakaftoori kasutanud patsientidel olid muu hulgas kõhuvalu (0,9%) ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine (1,8%), kuid löövet täheldati tõsise kõrvaltoimena 1,5%-l 12-aastastest ja vanematest patsientidest, keda raviti ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori kombinatsioonraviga (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 4 on esitatud kõrvaltoimed, mida esines ivakaftoori monoterapia kasutamisel kliinilistes uuringutes (platseebokontrolliga ja kontrollrühmata uuringud), milles oli ravi kestus ivakaftooriga 16 kuni 144 nädalat. Tabel 4 annab ülevaate ka muudest kõrvaltoimetest, mida on täheldatud ivakaftoori tesakaftoori/ivakaftooriga ja/või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kombinatsioonravis kasutamisel. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni

< 1/1000); väga harv (< 1/10 000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon	väga sage
	nasofarüüngiit	väga sage
	gripp [†]	sage
	riniit	sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpoglükeemia [†]	sage
Psühhiaatrilised häired	depressioon	teadmata
Närvisüsteemi häired	peavalu	väga sage
	pearinglus	väga sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	kõrvavalu	sage
	ebamugavustunne kõrvas	sage
	tinnitus	sage
	kuulmekile hüperemia	sage
	tasakaaluhäire	sage
	kõrva kongestsioon	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	orofarüingealne valu	väga sage
	ninakinnisus	väga sage
	ebanormaalne hingamine [†]	sage
	rinorröa [†]	sage
	sinusiit	sage
	neelu punetus	sage
	vilistav hingamine [†]	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	kõhuvalu	väga sage
	kõhulahtisus	väga sage
	valu ülakõhus [†]	sage
	puhitus [†]	sage
	iiveldus [*]	sage
Maksa ja sapiteede häired	transaminaaside aktiivsuse suurenemine	väga sage
	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine [†]	väga sage
	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine [†]	sage
	maksakahjustus [^]	teadmata
	üldbilirubiini sisalduse suurenemine [^]	teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	väga sage
	akne [†]	sage
	sügelus [†]	sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	mass rinnanäärmes	sage
	rinnanäärme põletik	aeg-ajalt
	günekomastia	aeg-ajalt
	nibu häire	aeg-ajalt
	nibu valu	aeg-ajalt

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Uuringud	bakterite sisaldumine rögas	väga sage
	vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine [†]	sage
	vererõhu tõus [†]	aeg-ajalt

* Kõrvaltoime ja esinemissagedus, millest on teatatud kliinilistes uuringutes, kus patsiendid kasutasid ivakaftoori kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga.

† Kõrvaltoime ja esinemissagedus, millest on teatatud kliinilistes uuringutes, kus patsiendid kasutasid ivakaftoori kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga.

^ Maksakahjustust (ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine ja üldbilirubiini sisalduse suurenemine) esines turuletulekujärgsete teadete põhjal ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga. See hõlmas ka maksakahjustust, mille tõttu oli vajalik siirdamine ühel olemasoleva tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga patsiendil. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Ivakaftoori monoterapiiana kasutamise 48 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes 770-102 ja 770-103, mis viidi läbi 6-aastaste ja vanemate patsientidega, oli transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse maksimaalse suurenemise > 8 , > 5 või $> 3 \times$ normaalse aktiivsuse ülempiirist esinemissagedus vastavalt ivakaftooriga ravitavatel patsientidel 3,7%, 3,7% ja 8,3% ning platseeboga ravitavatel patsientidel 1,0%, 1,9% ja 8,7%. Kaks patsienti, kellest üks kasutas platseebot ja üks ivakaftoori, katkestasid lõplikult ravi transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu, mõlemal $> 8 \times$ normaalse taseme ülempiirist. Mitte ühelgi ivakaftooriga ravitaval patsiendil ei tekkinud transaminaaside aktiivsuse suurenemist $> 3 \times$ normaalse taseme ülempiirist koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $> 1,5 \times$ normaalse taseme ülempiirist. Ivakaftooriga ravitavatel patsientidel möödusid transaminaaside aktiivsuse suurenemised kuni $5 \times$ normaalse taseme ülempiirist enamasti ilma ravi katkestamiseta. Ivakaftoori annustamine katkestati enamikul patsientidest, kellel transaminaaside aktiivsus suurenes $> 5 \times$ normaalse taseme ülempiirist. Kõigil juhtudel, mil annustamine transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu katkestati ja seda seejärel jätkati, oli võimalik ivakaftoori annustamist õnnestunult jätkata (vt lõik 4.4).

Tesakaftoori/ivakaftoori platseebokontrolliga III faasi uuringutes (kuni 24 nädalat) oli transaminaaside maksimaalse aktiivsuse (ALAT või ASAT) > 8 , > 5 või $> 3 \times$ normi ülempiirist esinemissagedus tesakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel 0,2%, 1,0% ja 3,4% ja platseeboga ravitud patsientidel 0,4%, 1,0% ja 3,4%. Transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu lõpetasid alatiseks ravi ravirühmas üks patsient (0,2%) ja platseeborühmas 2 patsienti (0,4%). Mitte ühelgi tesakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsiendil ei esinenud transaminaaside aktiivsuse suurenemist $> 3 \times$ normi ülempiirist koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $> 2 \times$ normi ülempiirist.

Ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori 24-nädalases III faasi platseebokontrolliga uuringus olid need osakaalud ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ravitud patsientidel 1,5%, 2,5% ja 7,9% ja platseeboga ravitud patsientidel 1,0%, 1,5% ja 5,5%. Transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus kõrvaltoimena oli ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ravitud patsientidel 10,9% ja platseeboga ravitud patsientidel 4,0%.

Turuletulekujärgselt on teatatud transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi lõpetamise juhtudest (vt lõik 4.4).

Lööbed

Uuringus 445-102 oli lööbe (näiteks lööve, sügelev lööve) esinemus ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori raviks saanud patsientide rühmas 10,9% ja platseeborühmas 6,5%. Lööbenähud olid raskusastmelt üldjuhul kerged kuni mõõdukad. Sugude lõikes oli löövete esinemus ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori raviks saanud patsientide rühma meeste puhul 5,8%

ja naiste korral 16,3% ning platseeborühma meeste puhul 4,8% ja naiste korral 8,3%. Ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori raviks saanud patsientide rühmas oli lööbenähtude esinemus hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutanud naiste puhul 20,5% ja hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid mittekasutanud naiste korral 13,6% (vt lõik 4.4).

Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine

Uuringus 445-102 täheldati maksimaalset kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist $> 5 \times$ normi ülempiirist ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori raviks saanud patsientide rühmas 10,4% puhul ja platseeborühmas 5,0% korral. Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine oli enamasti mööduv ja asümptomaatiline ning paljudel juhtudel eelnes sellele füüsiline koormus.

Ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori saanud patsientide rühmas ei katkestatud ühegi patsiendi ravi kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemise tõttu.

Vererõhu tõus

Uuringus 445-102 oli algtasemega võrreldes täheldatav maksimaalne keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu tõus raviks ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori saanud patsientide rühmas vastavalt 3,5 mmHg ja 1,9 mmHg (algtaseme süstoolse vererõhu näit oli 113 mmHg ja diastoolse vererõhu näit 69 mmHg) ning platseeborühmas vastavalt 0,9 mmHg ja 0,5 mmHg (algtaseme süstoolse vererõhu näit oli 114 mmHg ja diastoolse vererõhu näit 70 mmHg).

Nende patsientide osakaal, kelle süstoolne vererõhk oli vähemalt kahel mõõtmisel > 140 mmHg või kelle diastoolne vererõhk oli vähemalt kahel mõõtmisel > 90 mmHg, oli ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori raviks saanud patsientide rühmas vastavalt 5,0% ja 3,0% ning platseeborühmas 3,5% ja 3,5%.

Lapsed

Ivakaftoor monoteeraapiana

24 nädala pikkuse ivakaftoori monoteeraapia ohutust hinnati 43 patsiendil vanuses 1 kuu kuni vähem kui 24 kuud (neist 7 olid alla 4 kuu vanused), 34 patsiendil vanuses 2 aastat kuni vähem kui 6 aastat, 61 patsiendil vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat ja 94 patsiendil vanuses 12 kuni vähem kui 18 aastat.

Ivakaftoori (monoteeraapiana või kombinatsioonravis) ohutusprofiil on lastel üldjuhul sarnane ja samalaadne ka täiskasvanud patsientide profiiliga.

Uuringutes 770-103, 770-111 ja 770-110 (6- kuni vähem kui 12-aastased patsiendid), uuringus 770-108 (2- kuni vähem kui 6-aastased patsiendid) ja uuringus 770-124 (1 kuni vähem kui 24 kuu vanused patsiendid) täheldatud transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedust on kirjeldatud tabelis 5. Platseebokontrolliga uuringutes oli transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus sarnane ravi korral ivakaftooriga (15,0%) ja platseeboga (14,6%). Lastel olid maksafunktsioonide analüüside suurenemised üldjuhul kõrgemad kui vanematel patsientidel. Kõigis populatsioonides taastusid maksafunktsiooni analüüside suurenemised pärast ravi katkestamist ravieelsele tasemele ning peaaegu kõikidel juhtudel, mil annustamine transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu katkestati ja seda seejärel jätkati, oli võimalik ivakaftoori annustamist õnnestunult jätkata (vt lõik 4.4). Täheldati reaktsiooni taastekke juhtumeid taasallustamisel.

Uuringus 770-108 lõpetati ivakaftoori kasutamine püsivalt ühel patsiendil. Uuringus 770-124 oli 1 kuni alla 4 kuu vanuste patsientide kohordis ühel 1 kuu vanusel patsiendil (14,3%) täheldatav transaminaasi ALAT-i aktiivsuse suurenemine $> 8 \times$ normi ülempiirist ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine > 3 kuni $\leq 5 \times$ normi ülempiirist, millest tingitult katkestati ravi ivakaftooriga (transaminaaside aktiivsuse suurenemise ravi kohta vt lõik 4.4).

Tabel 5. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine 1 kuu kuni < 12 aasta vanustel ainult ivakaftoriga ravitud patsientidel

Vanuserühm	n	Patsientide % > 3 × normi ülempiirist	Patsientide % > 5 × normi ülempiirist	Patsientide % > 8 × normi ülempiirist
6 kuni < 12 aastat	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 kuni < 6 aastat	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 kuni < 24 kuud	18	(27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
1 kuni < 12 kuud	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Ivakaftoor kombinatsioonravis tesakaftoori/ivakaftoriga

Ivakaftoori ja tesakaftoori/ivakaftoori kombinatsioonravi ohutust on hinnatud 124 patsiendil vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat. 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori annust ja 150 mg ivakaftoori annust ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud lastel kehakaaluga 30 kuni < 40 kg vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta.

Ohutusprofiil on lastel ja noorukitel üldjuhul sarnane ning samalaadne täiskasvanud patsientidel täheldatavaga.

24-nädalases III faasi avatud uuringus, kuhu kaasati patsiendid vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta (uuringu 661-113 B-osa, n = 70), oli maksimaalse transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemise > 8, > 5 ja > 3 × normi ülempiirist esinemus vastavalt 1,4%, 4,3% ning 10,0%. Ühelgi patsiendil, kes said raviks tesakaftoori/ivakaftoori, ei esinenud transaminaaside aktiivsuse suurenemist > 3 × normi ülempiirist ja samaaegset üldbilirubiini sisalduse tõusu > 2 × normi ülempiirist ning transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ei katkestatud ühegi patsiendi ravi tesakaftoori/ivakaftoriga. Ühe patsiendi ravi katkestati transaminaaside aktiivsuse suurenemisest tingitult, kuid seejärel jätkati õnnestunult ravi tesakaftoori/ivakaftoriga (transaminaaside aktiivsuse suurenemise ravi kohta vt lõik 4.4).

Ivakaftoor kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga

Ivakaftoori ja ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori kombinatsioonravi ohutusandmeid on uuringutes 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 ja 445-111 hinnatud kokku 228 patsiendil vanuses 2 kuni vähem kui 18 aastat. Ohutusprofiil on lastel ja täiskasvanud patsientidel üldjuhul sarnane.

Uuringus 445-106, kuhu kaasati patsiendid vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta, oli maksimaalse transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemise > 8, > 5 ja > 3 × normi ülempiirist esinemus vastavalt 0,0%, 1,5% ning 10,6%. Ühelgi patsiendil, kes said raviks ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori, ei esinenud transaminaaside aktiivsuse suurenemist > 3 × normi ülempiirist ja samaaegset üldbilirubiini sisalduse tõusu > 2 × normi ülempiirist ning transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ei katkestatud ühegi patsiendi ravi (vt lõik 4.4).

Uuringus 445-111, kuhu kaasati patsiendid vanuses 2 aastat kuni alla 6 aasta, oli maksimaalse transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemise > 8, > 5 ja > 3 × normi ülempiirist esinemus vastavalt 1,3%, 2,7% ning 8,0%. Ühelgi patsiendil, kes said raviks ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori, ei esinenud transaminaaside aktiivsuse suurenemist > 3 × normi ülempiirist ja samaaegset üldbilirubiini sisalduse tõusu > 2 × normi ülempiirist ning transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ei katkestatud ühegi patsiendi ravi (vt lõik 4.4).

Lööve

Uuringus 445-111, kuhu kaasati patsiendid vanuses 2 aastat kuni alla 6 aasta, esines vähemalt üks lööbenäht 15 (20,0%) uuringus osalejalt, kellest 4 (9,8%) olid naissoost ja 11 (32,4%) meessoost.

Läätse läbipaistmatus

Ühel patsiendil tekkis ravi kõrvaltoimena läätse läbipaistmatus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ivakaftoori üleannustamise puhuks spetsiaalne antidoot puudub. Üleannustamise raviks on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude, maksafunktsiooni analüüside ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hingamissüsteemi toimivad ained, ATC-kood: R07AX02

Toimemehhanism

Ivakaftoor on CFTR-valgu võimendaja, s.t ivakaftoor suurendab *in vitro* CFTR-kanali värava funktsiooni kloriidide transpordi suurendamiseks teatavate väravamutatsioonide korral (loetletud lõigus 4.1), mille puhul on kanali avatuse tõenäosus väiksem kui normaalse CFTR-i korral. Ivakaftoor võimendas kanali avatuse tõenäosust ka *R117H-CFTR*-i korral, mille puhul on nii kanali avatuse (väravafunktsioon) tõenäosus väike kui ka kanali voolu amplituud (juhtivus) väiksem. *G970R*-mutatsioon põhjustab splaissingudefekti, mille tagajärjel raku pinnal CFTR-alk puudub või seda on vähe; sellega võivad olla seletatavad uuringus 770-111 selle mutatsiooniga osalejatel täheldatud tulemused (vt andmeid lõikudes „Farmakodünaamilised toimed“ ja „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“).

Ühe kanali pisivoolu mõõtmistega *in vitro* katsetes saavutatud ravivastused membraanilapikeste kasutamisega näriliste rakkudest, mis ekspresseerivad CFTR-i muteerunud vorme, ei pruugi vastata *in vivo* saavutatavale farmakodünaamilisele ravivastusele (nt higi kloriidisisalduse osas) või kliinilisele kasule. Täpset mehhanismi, mille kaudu ivakaftoor võimendab selles süsteemis CFTR-i normaalsete ja teatavate muteerunud vormide väravaaktiivsust, ei ole täielikult selgitatud.

Farmakodünaamilised toimed

Ivakaftoor monoteeraapiana

Uuringutes 770-102 ja 770-103 patsientidega, kellel oli *CFTR*-geeni ühes alleelis mutatsioon *G551D*, vähendas ivakaftoor kiiresti (oli märgatav pärast 15-päevast ravi) ja olulisel määral higi kloriidisisaldust (keskmine muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani oli vastavalt -48 mmol/l (95% usaldusvahemik: -51; -45) ja -54 mmol/l (95% usaldusvahemik: -62; -47)), ja püsivalt (toime püsis kuni 48. nädalani).

Uuringu 770-111 I osas patsientidega, kellel oli *CFTR*-geeni mitte-*G551D* väravamutatsioon, tekkis ivakaftoorravi tulemusena 8 ravinädala jooksul higi kloriidisisalduse kiire (15 päeva) ja märgatav keskmine muutus -49 mmol/l (95% usaldusvahemik: -57; -41) ravieelse tasemega võrreldes. Kuid *CFTR*-geeni *G970R*-mutatsiooniga patsientidel oli higi kloriidisisalduse keskmine (standardhälve) absoluutne muutus 8. nädalaks -6,25 (6,55) mmol/l. I osaga sarnaseid tulemusi täheldati ka uuringu II osas. 4. nädala järelkontrolli visiidil (4 nädala möödumisel ivakaftoori annustamise lõpetamisest) oli higi kloriidisisalduse keskmiste väärtuste suundumus igas rühmas ravieelse taseme suunas.

Uuringus 770-110 tsüstilise fibroosiga 6-aastaste või vanemate patsientidega, kellel oli *CFTR*-geenis mutatsioon *R117H*, oli 24-nädalase ravi tulemusena high kloriidisisalduse keskmine muutus algtasemega võrreldes -24 mmol/l (95% usaldusvahemik: -28; -20). Alarühmade analüüsides vanuse järgi oli raviviiside vahe 18-aastaste ja vanemate patsientide puhul -21,87 mmol/l (95% usaldusvahemik: -26,46; -17,28) ja 6- kuni 11-aastaste patsientide puhul -27,63 mmol/l (95% usaldusvahemik: -37,16; -18,10). Sellesse uuringusse oli kaasatud kaks 12- kuni 17-aastast patsienti.

Ivakaftoor tesakaftoori/ivakaftoori kombinatsioonravis

Uuringus 661-106 (*F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed patsiendid) oli ravivastuse erinevus ivakaftoori (tesakaftoori/ivakaftoori kombinatsioonravis) ja platseebo vahel keskmise absoluutse muutusena high kloriidisisalduses ravieelselt tasemelt 24. nädalaks -10,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -11,4; -8,8).

Uuringus 661-108 (*F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed patsiendid, kellel teine mutatsioon seostus *CFTR*-i jääkaktiivsusega) oli ravivastuse erinevus tesakaftoori/ivakaftoori kombinatsioonravis ivakaftooriga ja platseebo vahel keskmise absoluutse muutusena high kloriidisisalduses ravieelselt tasemelt 8. nädalaks -9,5 mmol/l (95% usaldusvahemik: -11,7; -7,3) ja ivakaftoori ja platseebo vahel -4,5 mmol/l (95% usaldusvahemik: -6,7; -2,3).

Uuringus 661-115 (6- kuni vähem kui 12-aastased patsiendid, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või heterosügootsed ja kellel teine mutatsioon seostus *CFTR*-i jääkaktiivsusega) oli tesakaftoori/ivakaftoori rühmas keskmine absoluutne muutus ravi ajal high kloriidisisalduses ravieelselt tasemelt 8. nädalaks -12,3 mmol/l (95% usaldusvahemik: -15,3; -9,3).

Ivakaftoor kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga

Uuringus 445-102 (patsiendid, kellel oli ühes alleelis *F508del*-mutatsioon ja teises alleelis mutatsioon, mis prognoosib kas *CFTR*-valgu mitteprodutseerimist või sellise *CFTR*-valgu produtseerimist, mis kloriidi ei transpordi ja ravile ivakaftooriga ja tesakaftoori/ivakaftooriga (minimaalse funktsiooni mutatsioon) *in vitro* ei allu) oli ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori võrdlemisel platseeboga raviviiside erinevus high kloriidisisalduse keskmise absoluutne muutuse suhtes 24. nädalaks -41,8 mmol/l (95% usaldusvahemik: -44,4; -39,3).

Uuringus 445-103 (patsiendid, kes olid *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed) oli ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori võrdlemisel tesakaftoori/ivakaftooriga raviviiside erinevus high kloriidisisalduse keskmise absoluutne muutuse suhtes 4. nädalaks -45,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -50,1; -40,1).

Uuringus 445-104 (patsiendid, kes olid heterosügootsed *F508del*-mutatsiooni suhtes ja kellel oli teises alleelis väravadefektiga või *CFTR*-i jääkaktiivsusega mutatsioon) oli ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori võrdlemisel kontrollrühmaga (ivakaftoori monoterapia rühm või tesakaftoori/ivakaftoori kombinatsiooni ivakaftooriga rühm) raviviiside erinevus high kloriidisisalduse keskmise absoluutse muutuse suhtes 8. nädalaks -23,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -26,1; -20,1).

Uuringus 445-106 (patsiendid vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga) oli high kloriidisisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelsega (n = 62) võrreldes 24. nädalaks (n = 60) -60,9 mmol/l (95% usaldusvahemik: -63,7; -58,2)*. High kloriidisisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 12. nädalaks (n = 59) oli -58,6 mmol/l (95% usaldusvahemik: -61,1; -56,1).

* Kõikide analüüsides osalenute kohta ei olnud järelkontrolli visiitidel andmeid saadaval, eelkõige alates 16. nädalast. Andmete kogumise võimalusi 24. nädalal takistas COVID-19 pandeemia. 12. nädala andmeid mõjutas pandeemia vähem.

Uuringus 445-116 (patsiendid vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta, kes olid F508del mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga), oli ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori kombinatsioonravi ivakaftooriga saanud rühma ja platseeborühma ravitulemuste vähimruutude keskmiste vahe high kloriididesisalduse keskmise absoluutse muutusena ravieelsega võrreldes 24. nädalaks -51,2 mmol/l (95% usaldusvahemik: -55,3; -47,1).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ivakaftoor monoteerapiana

Uuringud 770-102 ja 770-103: uuringud tsüstilise fibroosiga patsientidega, kellel oli G551D vāravamutatsioon

Ivakaftoori efektiivsust on hinnatud kahes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, mitmekeskuselises uuringus kliiniliselt stabiilsetel tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel oli G551D mutatsioon CFTR-geeni vähemalt ühes alleelis ja FEV₁ ≥ 40% eeldatavast.

Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid 1:1 rühmadesse, kus manustati kas 150 mg ivakaftoori või platseebot iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga 48 nädala jooksul lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile (nt tobramütsiin, alfadornaas). Inhaleeritavat hüpertoonilist naatriumkloriidi lahust ei lubatud kasutada.

Uuringus 770-102 hinnati 161 patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad; 122 (75,8%) patsiendil oli teises alleelis mutatsioon F508del. Uuringu algul kasutasid platseeborühma patsiendid teatavaid ravimeid sagedamini kui ivakaftoori rühmas. Need ravimid olid muu hulgas alfadornaas (73,1% versus 65,1%), salbutamool (53,8% versus 42,2%), tobramütsiin (44,9% versus 33,7%) ja salmeterool/flutikasoon (41,0% versus 27,7%). Ravieelne keskmine eeldatav FEV₁ oli 63,6% (vahemik: 31,6% kuni 98,2%) ja keskmine vanus 26 aastat (vahemik: 12...53 aastat).

Uuringus 770-103 hinnati 52 patsienti, kes olid skriinimisel 6...11 aasta vanused; keskmine (standardhälve) kehakaal oli 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) patsiendil oli teises alleelis mutatsioon F508del. Ravieelne keskmine eeldatav FEV₁ oli 84,2% (vahemik: 44,0% kuni 133,8%) ja keskmine vanus 9 aastat (vahemik: 6...12 aastat); 8 (30,8%) patsiendil platseeborühmas ja 4 (15,4%) patsiendil ivakaftoori rühmas oli ravieelne eeldatav FEV₁ vähem kui 70%.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli keskmine absoluutne FEV₁ (% eeldatavast) muutus ravieelse tasemega võrreldes 24. ravinädalal.

Uuringus 770-102 oli eeldatava FEV₁ muutuse erinevus ivakaftoori ravirühma ja platseeborühma vahel 24. nädalaks 10,6 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 8,6; 12,6) ja uuringus 770-103 12,5 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 6,6; 18,3). Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine suhteline muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani oli ivakaftoori ja platseeborühma vahel uuringus 770-102 17,1% (95% usaldusvahemik: 13,9; 20,2) ja uuringus 770-103 15,8% (95% usaldusvahemik: 8,4; 23,2). FEV₁ (l) keskmine muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani oli uuringus 770-102 ivakaftoori rühmas 0,37 l ja platseeborühmas 0,01 l ning uuringus 770-103 ivakaftoori rühmas 0,30 l ja platseeborühmas 0,07 l. Mõlemas uuringus algas FEV₁ paranemine kiiresti (15. päeval) ja püsis 48. nädalani.

Eeldatava FEV₁ protsendi keskmise absoluutse (% eeldatavast) muutuse erinevus (95% usaldusvahemik) ravi tulemusena ivakaftoori- ja platseeborühma vahel ravieelselt tasemelt kuni 24. nädalani oli 12...17-aastastel patsientidel uuringus 770-102 11,9 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 5,9; 17,9). Uuringus 770-103 patsientidel, kelle ravieelne eeldatav FEV₁ oli suurem kui 90%, oli vastav näitaja 24. nädalaks 6,9 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: -3,8; 17,6).

Tulemused kliiniliselt oluliste teiseste tulemusnäitajate osas on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Ivakaftoori toime teistele efektiivsuse tulemusnäitajatele uuringutes 770-102 ja 770-103

Tulemusnäitaja	Uuring 770-102		Uuring 770-103	
	Ravi erinevus ^a (95% usaldusvahemik)	P-väärtus	Ravi erinevus ^a (95% usaldusvahemik)	P-väärtus
CFQ-R^b respiratoorse osa skoori keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt (punktide arv)^c				
24. nädalaks	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
48. nädalaks	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Pulmonaalse ägenemise suhteline risk				
24. nädalaks	0,40 ^d	0,0016	–	–
48. nädalaks	0,46 ^d	0,0012	–	–
Kehamassi keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt (kg)				
24. nädalal	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
48. nädalal	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Kehamassiindeksi keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt (kg/m²)				
24. nädalal	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
48. nädalal	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Z-skooride keskmine muutus ravieelselt tasemelt				
Kehamassile-vanusele kohandatud Z-skoor 48. nädalal ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
KMI-le-vanusele kohandatud Z-skoor 48. nädalal ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

–: nähtude väheses esinemissageduses tõttu analüüsimata

^a Ravierinevus = ivakaftoori toime – platseebo toime

^b CFQ-R: tsüstilise fibroosi küsimustik (täiendatud versioon) on spetsiaalselt tsüstilise fibroosiga patsientidele mõeldud terviseiga seotud elukvaliteedi küsimustik.

^c Uuringu 770-102 andmetes on täiskasvanute/noorukite CFQ-R-versiooni ja 12...13-aastaste CFQ-R-versiooni koondandmed; uuringu 770-103 andmed põhinevad 6...11-aastaste laste CFQ-R-versioonil

^d Esimese pulmonaalse ägenemiseni kuluv aeg, riskitiheduste suhe

^e Alla 20 aasta vanustel uuringus osalejatel (USA Haiguste Ennetamise ja Tõrje Keskuse (CDC) kasvutabelid)

Uuring 770-111: mitte-G551D väravamutatsioonidega tsüstilise fibroosiga patsiendid

Uuring 770-111 oli III faasi kaheosaline randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga ristuur (I osa), millele järgnes 16-nädalane avatud jätkuperiood (II osa), ivakaftoori ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks 6-aastastel ja vanematel tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel on *CFTR*-geeni mutatsioon *G970R* või mitte-*G551D* väravamutatsioon (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* või *G1349D*).

I osas randomiseeriti patsiendid suhtega 1:1 rühmadesse, kellele manustati lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile 8 nädala jooksul iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga kas 150 mg ivakaftoori või platseebot, ning kes viidi pärast 4...8-nädalast väljauhteperioodi teiseks 8-nädalaseks perioodiks üle teisele ravile. Inhaleeritava hüpertooniilise soolalahuse kasutamine ei olnud lubatud. II osas manustati kõikidele patsientidele I osas ette nähtud viisil ivakaftoori veel 16 nädala jooksul. I osa platseebo/ivakaftoori ravijärjestusse randomiseeritud patsientide pideva ivakaftoorravi kestus oli 24 nädalat ning I osa ivakaftoori/platseebo ravijärjestusse randomiseeritud patsientidel 16 nädalat.

Kaasati 39 patsienti (keskmine vanus 23 aastat), kelle ravieelne FEV₁ oli $\geq 40\%$ eeldatavast (keskmine FEV₁ 78% eeldatavast (vahemik 43% kuni 119%)). Neist 62%-l (24/39) oli *CFTR*-geeni teises alleelis *F508del*-mutatsioon. II osas jätkas kokku 36 patsienti (18 kummastki ravijärjestusest).

Uuringu 770-111 I osas oli platseeboga ravitud patsientidel keskmine ravieelne FEV₁ protsent eeldatavast 79,3% ja ivakaftooriga ravitud patsientidel oli see väärtus 76,4%. Keskmine üldine väärtus pärast ravi alustamist oli vastavalt 76,0% ja 83,7%. Eeldatav FEV₁ protsendi (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja) keskmine absoluutne muutus 8. nädalaks ravieelsega võrreldes oli ivakaftoori perioodil 7,5% ja platseebo perioodil -3,2%. Ravi täheldatud erinevus (95% usaldusvahemik) ivakaftoori ja platseebo rühma vahel oli 10,7% (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Ivakaftoori toime uuringu 770-111 üldises populatsioonis (sealhulgas teiseste tulemusnäitajate osas: kehamassiindeksi absoluutne muutus 8. nädalaks ja CFQ-R respiratoorse osa skoori absoluutne muutus 8. ravinädalaks) ja iga mutatsiooni korral (higi kloriidisisalduse ja eeldatava FEV₁ protsendi absoluutsed muutused 8. nädalaks) on esitatud tabelis 7. Kliiniliste (eeldatava FEV₁ protsent) ja farmakodünaamiliste (higi kloriidisisaldus) ravivastuste põhjal ivakaftoorile ei olnud efektiivsust *G970R*-mutatsiooniga patsientidel võimalik tõestada.

Tabel 7. Ivakaftoori toime efektiivsuse muutujatele üldises populatsioonis ja iga *CFTR*-geenimutatsiooni korral

FEV ₁ protsendi eeldatavast absoluutne muutus	Kehamassi indeks (kg/m ²)	CFQ-R respiratoorse osa skoor (punktides)
8. nädalaks	8. nädalaks	8. nädalaks
Kõik patsiendid (n = 39) Tulemused esitatud keskmise (95% usaldusvahemik) muutusena ravieelsega võrreldes ivakaftoori vs platseeboga ravitud patsientidel:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Mutatsiooni tüübi järgi rühmitatud patsiendid (n) Tulemused esitatud keskmise (minimaalne, maksimaalne) muutusena 8. nädalaks ravieelsega võrreldes ivakaftooriga ravitud patsientidel*:		
Mutatsioon (n)	Higi kloriidisisalduse absoluutne muutus (mmol/l)	Eeldatava FEV ₁ protsendi absoluutne muutus (protsendipunktides)
	8. nädalal	8. nädalal
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71; -54)	5 (-3; 13)

* Mutatsioonide väikese arvu tõttu statistilist analüüsi ei tehtud.

[†] Ühe *G551S*-mutatsiooniga patsiendi tulemus 8. nädala andmetega.

^{††} Higi kloriidisisalduse absoluutse muutuse analüüsis n = 3.

[#] Põhjustab splaiissingudefekti, mille tagajärjel raku pinnal *CFTR*-valk puudub või seda on vähe.

Uuringu 770-111 II osas oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus pärast 16-nädalast (I osas ivakaftoori/platseebo ravijärjestusse randomiseeritud patsiendid) pidevat ravi ivakaftooriga 10,4% (13,2%). Järelkontrolli visiidil 4 nädala möödumisel ivakaftoori annustamise lõpetamisest oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus II osa 16. nädalaga võrreldes -5,9% (9,4%). Platseebo/ivakaftoori ravijärjestusse randomiseeritud patsientidel oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) täiendav muutus 3,3% (9,3%)

pärast täiendavat 16-nädalast ravi ivakaftooriga. Järelkontrolli visiidil 4 nädala möödumisel ivakaftoori annustamise lõpetamisest oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus II osa 16. nädalaga võrreldes -7,4% (5,5%).

Uuring 770-104: uuring tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel oli CFTR-geeni mutatsioon F508del

Uuring 770-104 (A-osa) oli 16-nädalane, 4:1 randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga, paralleelrühmaga II faasi uuring, kus 140 tsüstilise fibroosiga patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad ja CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes homosügootsed ning kellel oli FEV₁ ≥ 40% eeldatavast, said platseebo või ivakaftoori annuses 150 mg iga 12 tunni järel.

Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt kuni 16. nädalani (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja) oli ivakaftoori rühmas 1,5 protsendipunkti ja platseeborühmas -0,2 protsendipunkti. Erinevus ivakaftoori ja platseebo kasutamisel oli 1,7 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: -0,6; 4,1); see ei olnud statistiliselt oluline ($P = 0,15$).

Uuring 770-105: avatud jätku-uuring

Uuringus 770-105 viidi uuringutes 770-102 ja 770-103 platseeboravi lõpetanud patsiendid üle ivakaftoori kasutamisele ja ivakaftooriga ravitud patsientidel jätkati selle kasutamist vähemalt 96 nädala vältel, s.t platseebo/ivakaftoori rühma patsientidel oli ivakaftoorravi kestus vähemalt 96 nädalat ja ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientidel vähemalt 144 nädalat.

Uuringust 770-102 viidi uuringusse 770-105 üle 144 patsienti, neist 67 platseebo/ivakaftoori rühmast ja 77 ivakaftoori/ivakaftoori rühmast. Uuringust 770-103 viidi uuringusse 770-105 üle 48 patsienti, neist 22 platseebo/ivakaftoori rühmast ja 26 ivakaftoori/ivakaftoori rühmast.

Tabelis 8 on esitatud mõlema patsientide rühma tulemused eeldatava FEV₁ protsendi keskmise (standardhälve) absoluutse muutuse osas. Platseebo/ivakaftoori rühma patsientide ravieelne eeldatava FEV₁ protsent on uuringust 770-105 ja ivakaftoori/ivakaftoori rühma ravieelne väärtus on uuringutest 770-102 ja 770-103.

Tabel 8. Ivakaftoori toime eeldatava FEV₁ protsendile uuringus 770-105

Algne uuring ja ravirühm	Ivakaftoorravi kestus (nädalates)	Eeldatava FEV ₁ protsendi absoluutne muutus ravieelse tasemega võrreldes (protsendipunktides)	
		n	Keskmine (standardhälve)
Uuring 770-102			
Ivakaftoor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Platseebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Uuring 770-103			
Ivakaftoor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Platseebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Ravi toimus pimendatud, kontrollitud, 48-nädalase III faasi uuringu käigus.

[†] Muutus eelmise uuringu ravieelse tasemega võrreldes pärast 48-nädalast platseeboravi.

Uuringust 770-102 üle tulnud ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientide ($n = 72$) eeldatava FEV₁ protsendi keskmise (standardhälve) absoluutse muutuse võrdlemisel uuringu 770-105 ravieelse tasemega oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus 0,0% (9,05), kuid uuringust 770-103 üle tulnud ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientidel ($n = 25$) oli see muutus 0,6% (9,1). See näitab, et ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientidel püsis eeldatava FEV₁ protsendi algse

uuringu 48. nädalal täheldatud paranemine (0-päevast 48. nädalani) 144. nädalani. Uuringus 770-105 täiendavat paranemist (48. nädalast 144. nädalani) ei toimunud.

Uuringus 770-102 platseebo/ivakaftoori rühmas olnud patsientidel oli pulmonaalsete ägenemiste sagedus aastast suurem algses uuringus, mil patsiendid kasutasid platseebot (1,34 nähtu aastast), võrreldes sellele järgnenud uuringuga 770-105, mil patsiendid viidi üle ivakaftoori kasutamisele (1. päevast kuni 48. nädalani 0,48 juhtu aastast ja 48....96. nädalal 0,67 juhtu aastast). Uuringu 770-102 ivakaftoori/ivakaftoori rühmas olnud patsientidel oli pulmonaalsete ägenemiste sagedus aastast 1. päevast kuni 48. nädalani ivakaftoorravi ajal 0,57 juhtu aastast. Pärast uuringusse 770-105 ületoomist oli pulmonaalsete ägenemiste sagedus aastast 1. päevast kuni 48. nädalani 0,91 juhtu aastast ja 48....96. nädalal 0,77 juhtu aastast.

Uuringust 770-103 ületoodud patsientidel oli juhtude arv üldjuhul väike.

Uuring 770-110: uuring tsüstilise fibroosiga patsientidega, kellel oli CFTR-geeni mutatsioon R117H

Uuringus 770-110 hinnati 69 patsienti, kes olid 6-aastased või vanemad; 53 (76,8%) patsiendil oli teises alleelis mutatsioon *F508del*. Kinnitust leidnud *R117H* polü-T variandid olid 38 patsiendil *5T* ja 16 patsiendil *7T*. Ravieelne keskmine eeldatav FEV₁ oli 73% (vahemik: 32,5% kuni 105,5%) ja keskmine vanus 31 aastat (vahemik: 6 kuni 68 aastat). Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine absoluutne muutus ravieelse tasemega võrreldes 24. nädalaks oli ivakaftoori rühmas 2,57 protsendipunkti ja platseeborühmas 0,46 protsendipunkti. Ivakaftoorravi hinnanguline erinevus platseeboga võrreldes oli 2,1 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: -1,1; 5,4).

18-aastaste ja vanemate patsientide kohta (26 patsienti platseeborühmas ja 24 patsienti ivakaftoori rühmas) viidi läbi eelnevalt kavandatud alarühma analüüs. Ravi tulemusena ivakaftooriga saavutati eeldatava FEV₁ protsendi keskmine absoluutne muutus 24. nädalaks ivakaftoori rühmas 4,5 protsendipunkti võrreldes -0,46 protsendipunktiga platseeborühmas. Hinnanguline ivakaftoorravi erinevus võrreldes platseeboga oli 5,0 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 1,1; 8,8).

Kinnitust leidnud geneetilise variandiga *R117H-5T* patsientide alarühma analüüsis oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmise absoluutse muutuse erinevus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes ivakaftoori rühma ja platseeborühma vahel 5,3% (95% usaldusvahemik: 1,3; 9,3). Kinnitust leidnud geneetilise variandiga *R117H-7T* patsientidel oli ivakaftoorravi erinevus platseeboga võrreldes 0,2% (95% usaldusvahemik: -8,1; 8,5).

Teiseste efektiivsuse muutujate osas raviviiside vahelisi erinevusi ivakaftoori ja platseeborühma vahel KMI absoluutses muutuses ravieelsega võrreldes 24. ravinädalaks või ajas kopsuhaiguse esmakordse ägenemiseni ei täheldatud. Raviviiside vahelisi erinevusi täheldati CFQ-R respiratoorse valdkonna skoori absoluutses muutuses 24. nädalaks (ivakaftoorravi erinevus platseeboga võrreldes oli 8,4 [95% usaldusvahemik: 2,2; 14,6] punkti) ja higi kloriidisalduse keskmise muutuse osas ravieelsega võrreldes (vt „Farmakodünaamilised toimed“).

Ivakaftoori kombinatsioonravi tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga

Ivakaftoori tesakaftoori/ivakaftooriga kombinatsioonravi kasutamise efektiivsust ja ohutust tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel hinnati kahes kliinilises uuringus: 24-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, mis viidi läbi 504 patsiendiga, kes olid mutatsiooni *F508del* suhtes homostügootsed (uuring 661-106), ja 8-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo- ja ivakaftoori-kontrolliga, kahe perioodi ja kolme ravimeetme ristuuris, kuhu kaasati 244 patsienti, kes olid mutatsiooni *F508del* suhtes heterostügootsed ja kellel avaldus *CFTR*-geeni jääkaktiivsusega seotud teine mutatsioon (uuring 661-108). Kombinatsioonravi pikaajalist ohutust ja efektiivsust hinnati mõlemal patsiendirühmal ka 96-nädalases avatud, pikaajalises ülemineku-jätku-uuringus (uuring 661-110). Lisateabega tutvumiseks vaadake tesakaftoori/ivakaftoori ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ivakaftoori kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutamise efektiivsust ja ohutust tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel hinnati kolmes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga (*F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed patsiendid ja minimaalse funktsiooniga mutatsioon teises alleelis, $n = 403$) ja aktiivse kontrollrühmaga (*F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed patsiendid, $n = 107$, või *F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed patsiendid väravafunktsiooni või CFTR-i jääkaktiivsusega teises alleelis, $n = 258$) uuringus kestusega vastavalt 24 (uuring 445-102), 4 (uuring 445-103) ja 8 nädalat (445-104). Kõigis uuringutes osalenud patsiendid vastasid pikaajalistesse avatud, üleminekuga jätku-uuringutesse kaasamise tingimustele (uuring 445-105 või uuring 445-110). Täiendavaid andmeid vt ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori ravimi omaduste kokkuvõttest.

Lapsed

Ivakaftoori kombinatsioonravi tesakaftoori/ivakaftooriga

Efektiivsust ja ohutust 6- kuni vähem kui 12-aastastel patsientidel (keskmine vanus 8,6 aastat) hinnati 8-nädalases topeltpimedas III faasi uuringus (uuring 661-115) 67 patsiendil, kes randomiseeriti suhtega 4:1 kas ivakaftoori kombinatsioonravis tesakaftoori/ivakaftooriga või pimendatud rühma. 42 patsienti olid *F508del* mutatsiooni (F/F) suhtes homosügootsed ja 12 olid heterosügootsed *F508del* mutatsiooni suhtes ja teise mutatsiooni suhtes, mida seostatakse CFTR-i jääkaktiivsusega (F/RF). Patsiendid vastasid avatud 96-nädalasse jätku-uuringusse (uuring 661-116, A-osa) kaasamise tingimustele. Lisateavet on esitatud tesakaftoori/ivakaftoori ravimi omaduste kokkuvõttest.

Ivakaftoori kombinatsioonravi ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga

Farmakokineetikat ja ohutust uuriti kahes 24-nädalases avatud uuringus patsientidel vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta ($n = 66$) ja 2 aastat kuni alla 6 aasta ($n = 75$), kellel oli vähemalt üks *F508del* mutatsioon (uuring 445-106 ja uuring 445-116). Täiendavaid andmeid on esitatud ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori ravimi omaduste kokkuvõttest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ivakaftoori farmakokineetika tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel on sarnane.

Pärast ühekordse 150 mg annuse suukaudset manustamist täis kõhuga tervetele vabatahtlikele olid keskmised ($\pm$ standardhälve) AUC ja C_{max} vastavalt 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Pärast annustamist iga 12 tunni järel saavutati ivakaftoori tasakaalukontsentratsioonid vereplasmas 3. kuni 5. päevaks, korduval manustamisel olid kontsentratsioonid 2,2 kuni 2,9 korda suuremad.

Imendumine

Pärast ivakaftoori korduvate suukaudsete annuste manustamist suurenes ivakaftoori kontsentratsioon üldiselt annuse suurenedes 25 mg-lt iga 12 tunni järel 450 mg-ni iga 12 tunni järel. Manustamisel koos rasva sisaldava toiduga suurenes ivakaftoori kontsentratsioon ligikaudu 2,5- kuni 4-kordselt. Koos tesakaftoori ja eleksakaftooriga manustamisel oli AUC suurenemine sarnane (vastavalt ligikaudu 3-kordselt ja 2,5- kuni 4-kordselt). Seega tuleb monoteraapiana või kombinatsioonravis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutatavat ivakaftoori manustada rasva sisaldava toiduga. T_{max} -i mediaan (vahemik) täis kõhuga on ligikaudu 4,0 (3,0; 6,0) tundi.

Ivakaftoori graanulitel (2×75 mg kotikesed) oli nende manustamisel tervetele täiskasvanud uuringus osalejatele koos rasva sisaldava toiduga 150 mg tabletiga sarnane biosaadavus. Graanulite geomeetriline vähimruutude keskmine suhe (90% usaldusvahemik) tablettidega võrreldes oli $AUC_{0-\infty}$ puhul 0,951 (0,839; 1,08) ja C_{max} -i puhul 0,918 (0,750; 1,12). Toidu mõju ivakaftoori imendumisele on mõlema ravimvormi, s.t tablettide ja graanulite puhul sarnane.

Jaotumine

Ivakaftoor seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige alfa-1-happelise glükoproteiini ja albumiiniga. Ivakaftoor ei seonu inimese vere punalibledega. Pärast ivakaftoori 150 mg suukaudset manustamist iga 12 tunni järel 7 päeva jooksul täis kõhuga tervetele vabatahtlikele oli keskmine ($\pm$ standardhälve) näiline jaotusruumala 353 l ($\pm$ 122).

Biotransformatsioon

Ivakaftoor metaboliseerub inimestel ulatuslikult. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerub ivakaftoor eelkõige CYP3A kaudu. Ivakaftoori kaks põhilist metaboliiti inimestel on M1 ja M6. M1 toime moodustab ligikaudu 1/6 ivakaftoori toimest ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M6 toime moodustab vähem kui 1/50 ivakaftoori toimest ja seda farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta.

CYP3A4*22 heterosügootse genotüübi mõju ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori kontsentratsioonile vastab nõrga CYP3A4 inhibiitori samaaegse manustamise mõjule, mis ei ole kliiniliselt oluline. Ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori annuse kohandamist vajalikuks ei peeta. Toime CYP3A4*22 homosügootse genotüübiga patsientidele on eeldatavalt tugevam. Nende patsientide kohta siiski andmed puuduvad.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele eritus enamuse ivakaftoorist (87,8%) metaboliitidena väljaheitega. Põhilised metaboliidid M1 ja M6 moodustavad ligikaudu 65% kogu eritunud annusest, sellest 22% M1 ja 43% M6. Ivakaftoori eritus vähesel määral muutumatu lähteainena uriini kaudu. Eliminatsiooni näiv lõplik poolväärtusaeg oli pärast ühekordse annuse manustamist täis kõhuga ligikaudu 12 tundi. Ivakaftoori kliirens (CL/F) tervetel uuringus osalejatel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel oli sarnane. Ühekordse 150 mg annuse puhul oli keskmine ($\pm$ standardhälve) CL/F tervetel uuringus osalejatel 17,3 ($\pm$ 8,4) l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ivakaftoori farmakokineetika on üldjuhul lineaarne annuste 25 mg kuni 250 mg juures, ning ajast sõltumatu.

Patsientide erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass B, skoor 7 kuni 9) täiskasvanud patsientidel oli pärast ivakaftoori ühekordse annuse 150 mg manustamist ivakaftoori $C_{\max}$ (keskmine [$\pm$ standardhälve] 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$) sarnane samade demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega, kuid ivakaftoori $\text{AUC}_{0-\infty}$ (keskmine [$\pm$ standardhälve] 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) oli ligikaudu kaks korda suurem. Modelleerimised ivakaftoori tasakaalukontsentratsiooni prognoosimiseks näitasid, et annuse vähendamisega tasemelt 150 mg 12 tunni jooksul tasemele 150 mg üks kord ööpäevas saavutavad mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega täiskasvanud tasakaalukontsentratsiooni $C_{\min}$ -väärtused, mis on võrreldavad annusega 150 mg 12 tunni jooksul ilma maksafunktsiooni kahjustuseta täiskasvanutel.

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatel (Child-Pugh' klass B, skoor 7 kuni 9) suurenes ivakaftoori AUC ligikaudu 50% pärast tesakaftoori ja ivakaftoori või ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul.

Raske maksafunktsiooni kahjustuse (Child-Pugh' klass C, skoor 10 kuni 15) mõju ivakaftoori farmakokineetikale ei ole uuritud. Neil patsientidel esineva ekspositsiooni suurenemise ulatus ei ole teada, kuid eeldatavalt on see suurem kui mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel täheldatav.

Juhiseid sobivaks kasutamiseks ja annuse muutmiseks vt tabelist 3 lõigus 4.2.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidega ei ole ivakaftoori farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Ivakaftoori monoterapia farmakokineetilises uuringus eritusid ivakaftoor ja selle metaboliidid minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus ainult 6,6% kogu radioaktiivsusest). Ivakaftoori eritus uriiniga vähesel määral muutumatu lähteainena (pärast ühekordset suukaudset annust 500 mg vähem kui 0,01%).

Kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustuse korral annuse kohandamist ei soovitata. Ivakaftoori manustamisel raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiini kliirens 30 ml/min või vähem) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei omanud rass kliiniliselt olulist mõju valge rassi (n = 379) ja mitte-valge rassi (n = 29) patsientidel täheldatavale ivakaftoori farmakokineetikale.

Sugu

Ivakaftoori farmakokineetilised parameetrid on meestel ja naistel sarnased.

Eakad

Ivakaftoori kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et selgitada välja, kas farmakoloogilised parameetrid on noorematel täiskasvanutel täheldatavatega sarnased või mitte.

Kombinatsioonis tesakaftooriga kasutatava ivakaftoori farmakokineetilised parameetrid on eakatel (65- kuni 72-aastastel) patsientidel võrreldavad noorematel täiskasvanutel täheldatavatega.

Lapsed

Kompartmentanalüüsiga II ja III faasi uuringutes täheldatud ivakaftoori kontsentratsioonide põhjal kindlaksmääratud ivakaftoori eeldatav ekspositsioon on esitatud tabelis 9 vanuserühmade järgi.

Tabel 9. Ivakaftoori keskmine (standardhälve) ekspositsioon vanuserühmade järgi

Vanuserühm	Annus	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0–12 h, ss} (µg·h/ml)
1 kuu kuni alla 2 kuu (≥ 3 kg)*	13,4 mg iga 12 tunni järel	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
2 kuud kuni alla 4 kuu (≥ 3 kg)*	13,4 mg iga 12 tunni järel	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
4 kuud kuni alla 6 kuu (≥ 5 kg)*	25 mg iga 12 tunni järel	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 kuud kuni alla 12 kuu (≥ 5 kg kuni < 7 kg) [‡]	25 mg iga 12 tunni järel	0,336	5,41
6 kuud kuni alla 12 kuu (7 kg kuni < 14 kg)	50 mg iga 12 tunni järel	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 kuud kuni alla 24 kuu (7 kg kuni < 14 kg)	50 mg iga 12 tunni järel	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 kuud kuni alla 24 kuu (≥ 14 kg kuni < 25 kg)	75 mg iga 12 tunni järel	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2 kuni 5 aastat (< 14 kg)	50 mg iga 12 tunni järel	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)

Vanuserühm	Annus	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12 h, ss} (µg·h/ml)
2 kuni 5 aastat (≥ 14 kg kuni < 25 kg)	75 mg iga 12 tunni järel	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6 kuni 11 aastat [§] (≥ 14 kg kuni < 25 kg)	75 mg iga 12 tunni järel	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6 kuni 11 aastat [§] (≥ 25 kg)	150 mg iga 12 tunni järel	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12 kuni 17 aastat	150 mg iga 12 tunni järel	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Täiskasvanud (≥ 18 aastat)	150 mg iga 12 tunni järel	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* 1 kuu kuni alla 6 kuu vanuste patsientide gestatsioonivanus oli ≥ 37 nädalat.

† 1 kuu kuni alla 4 kuu vanuste patsientide ekspositsioonid on prognoositud füsioloogiapõhise farmakokineetilise mudeli simulatsioonide põhjal vastava vanuserühma andmeid kasutades.

‡ Väärtused ühe patsiendi andmete põhjal; standardhälvet ei esitatud.

§ 6- kuni 11-aastaste ekspositsioonid on prognoositud populatsiooni farmakokineetilise mudeli simulatsioonide põhjal vastava vanuserühma andmeid kasutades.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Tiinus ja fertiilsus

Ivakaftoori seostati seemnepõiekestest kaalu vähese vähenemise, üldise viljakusindeksi ja ravi saanud isasloomadega paaritatud emaste tiinuste arvu vähenemisega ning kollaskehade arvu ja implantatsioonikohtade märkimisväärse vähenemisega, millega kaasnes pesakonna keskmise suuruse vähenemine ja ravi saanud emasloomade elujõuliste embrüote keskmise arvu vähenemine pesakonna kohta. Fertiilsust puudutavate leidude puhul määratud täheldatava kahjuliku toimeta annus (NOAEL) annab ekspositsioonitaseme, mis on täiskasvanud inimestel maksimaalse soovitatava annuse kasutamisega kaasnevast ivakaftoori ja selle metaboliitide süsteemsest ekspositsioonist ligikaudu 4 korda suurem, kui ivakaftoori manustatakse monoterapijana. Tiinetel rottidel ja küülikutel täheldati ivakaftoori edasikandumist platsenta kaudu.

Peri- ja postnataalne areng

Ivakaftoor vähendas elulemuse ja laktatsiooni indekseid ning põhjustas järglaste kehakaalu vähenemist. Järglaste elujõulisust ja arengut puudutavates hindamistes leitud NOAEL annab ivakaftoori ja selle metaboliitide ekspositsioonitaseme, mis on täiskasvanud inimestel maksimaalses soovitatavas annuses ivakaftoori monoterapiat kasutamisega kaasnevast süsteemsest ekspositsioonist ligikaudu 3 korda suurem.

Noorloomade uuringud

Noortel rottidel, kellele manustati 7. kuni 35. sünnijärgsel päeval ivakaftoori monoterapiat annustes, millest tulenev ekspositsioon on 0,22-kordne maksimaalsest inimestele soovitatavast annusest tulenev ekspositsioon (lähtudes süsteemsest kokkupuutest ivakaftoori ja selle metaboliitidega), täheldati kaed. Tiinete rottide ivakaftooriga ravimisel 7...17. tiinusepäeval loodetel seda leidu ei täheldatud, samuti mitte rottide järglastel, kes puutusid ivakaftooriga kokku piima kaudu kuni 20. sünnijärgse päevani, 7-nädalastel rottidel ega 3,5...5-kuulistel koertel, kes said ravi ivakaftooriga. Nende leidude võimalik asjakohasus inimese puhul ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
laktoosmonohüdraat
hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
naatriumkroskarmelloos
naatriumlaaurüülsulfaat (E487)
kolloidne veevaba ränidioksiid
magneesiumstearaat

Tableti õhuke polümeerikate

polüvinüülalkohol
titaandioksiid (E171)
makrogool (PEG 3350)
talk
indigokarmiin alumiiniumlakk (E132)
karnaubavaha

Trükitint

šellak
must raudoksiid (E172)
propüleenglükool (E1520)
kontsentreeritud ammoniaagilahus

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Termiliselt vormitud (polüklorotrifluoroetüleen [PCTFE] / foolium) blister või suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on suletud polüpropüleenist lastekindla sulguri, fooliumist sisepinnaga katte ning hermeetilise korgiga ja varustatud molekulaarsõel-desikandiga.

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravimit turustatakse järgmistes pakendites:

- blisterpakend sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ravimit turustatakse järgmistes pakendites:

- blistertaskute pakend sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti;
- blisterpakend sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti;
- pudel sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/001

EU/1/12/782/002

EU/1/12/782/005

EU/1/12/782/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. juuli 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses
Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses
Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses
Kalydeco 59,5 mg graanulid kotikeses
Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 13,4 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kotike sisaldab 19,7 mg laktoosmonohüdraati.

Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 25 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kotike sisaldab 36,6 mg laktoosmonohüdraati.

Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 50 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kotike sisaldab 73,2 mg laktoosmonohüdraati.

Kalydeco 59,5 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 59,5 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kotike sisaldab 87,3 mg laktoosmonohüdraati.

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kotike sisaldab 109,8 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid kotikeses (graanulid)

Valged kuni valkjad graanulid diameetriga ligikaudu 2 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kalydeco graanulid on näidustatud:

- Monoteraapiana tsüstilise fibroosiga vähemalt 1 kuu vanuste ning 3 kg kuni vähem kui 25 kg kaaluvate imikute, väikelaste ja laste raviks, kellel on mutatsioon *R117H CFTR* või *CFTR*-geenis üks järgmistest värvamutatsioonidest (III klassi mutatsioonid): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* või *S549R* (vt lõigud 4.4 ja 5.1).
- Kombinatsioonravis koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga tsüstilise fibroosi (CF) raviks 2- kuni alla 6-aastastel patsientidel, kellel on *CFTR*-geenis vähemalt üks *F508del* mutatsioon (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kalydecot võib määrata ainult tsüstilise fibroosi ravis kogenud arst. Kui patsiendi genotüüp ei ole teada, tuleb enne ravi alustamist kasutada täpset ja valideeritud genotüübi määramise meetodit näidustatud mutatsiooni olemasolu kinnitamiseks *CFTR*-geeni vähemalt ühes alleelis (vt lõik 4.1). Kohalike kliiniliste soovitude kohaselt tuleb määrata kindlaks mutatsiooniga *R117H* tuvastatud polü-T variandi faas.

Annustamine

Annustamissoovitused on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Annustamissoovitused

Vanus	Kehakaal	Hommikune annus	Õhtune annus
Ivakaftoor monoteraapiana			
1 kuu kuni alla 2 kuu	≥ 3 kg	Üks kotike 13,4 mg ivakaftoori graanulitega	Õhtust annust ei võeta
2 kuud kuni alla 4 kuu	≥ 3 kg	Üks kotike 13,4 mg ivakaftoori graanulitega	Üks kotike 25 mg ivakaftoori graanulitega
4 kuud kuni alla 6 kuu	≥ 5 kg	Üks kotike 25 mg ivakaftoori graanulitega	Üks kotike 25 mg ivakaftoori graanulitega
6 kuud ja vanemad	≥ 5 kg kuni < 7 kg	Üks kotike 25 mg ivakaftoori graanulitega	Üks kotike 25 mg ivakaftoori graanulitega
	≥ 7 kg kuni < 14 kg	Üks kotike 50 mg ivakaftoori graanulitega	Üks kotike 50 mg ivakaftoori graanulitega
	≥ 14 kg kuni < 25 kg	Üks kotike 75 mg ivakaftoori graanulitega	Üks kotike 75 mg ivakaftoori graanulitega
	≥ 25 kg	Vt täpsemat teavet Kalydeco tablettide ravimi omaduste kokkuvõttest	
Ivakaftoor kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga			
	10 kg kuni < 14 kg	Üks kotike 60 mg ivakaftoori/40 mg tesakaftoori/80 mg eleksakaftoori graanulitega	Üks kotike 59,5 mg

Vanus	Kehakaal	Hommikune annus	Õhtune annus
2 aastat kuni vähem kui 6 aastat			ivakaftoori graanulitega
	≥ 14 kg	Üks kotike 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori graanulitega	Üks kotike 75 mg ivakaftoori graanulitega

Hommikune ja õhtune annus tuleb võtta ligikaudu 12-tunnise vahega ja koos rasva sisaldava toiduga (vt „Manustamisviis“).

Vahelejäänud annus

Kui vahelejäänud hommikusest või õhtusest annusest on möödunud 6 tundi või vähem, tuleb patsiendile anda nõu see võtta niipea kui võimalik ning võtta siis järgmine annus tavalisel ettenähtud ajal. Kui annuse tavalisest võtmisajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, tuleb patsiendil oodata järgmise annuse ettenähtud ajani.

Kalydecot kombinatsioonravis võtvatele patsientidele tuleb soovitada mitte võtta korraga kummastki ravimist rohkem kui üks annus.

CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

Samaaegsel kasutamisel mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb ivakaftoori annust kohandada vastavat tabelile 2 (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Tabel 2. Annustamissoovitused samaaegseks kasutamiseks mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega

Vanus/kehakaal	Mõõdukad CYP3A inhibiitorid	Tugevad CYP3A inhibiitorid*
Ivakaftoor monoterapias		
1 kuu kuni alla 6 kuu	Ei ole soovitatav kasutada.	Ei ole soovitatav kasutada.
6 kuud ja vanemad, ≥ 5 kg kuni < 7 kg	Üks 25 mg ivakaftoori graanulite kotike üks kord ööpäevas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Üks 25 mg ivakaftoori graanulite kotike kaks korda nädalas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
6 kuud ja vanemad, ≥ 7 kg kuni < 14 kg	Üks 50 mg ivakaftoori graanulite kotike üks kord ööpäevas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Üks 50 mg ivakaftoori graanulite kotike kaks korda nädalas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
6 kuud ja vanemad, ≥ 14 kg kuni < 25 kg	Üks 75 mg ivakaftoori graanulite kotike üks kord ööpäevas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Üks 75 mg ivakaftoori graanulite kotike kaks korda nädalas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
Ivakaftoor kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga		
2-aastased kuni alla 6-aastased, 10 kg kuni < 14 kg	Vaheldumisi päevadel: - esimesel päeval hommikul üks 60 mg ivakaftoori/40 mg tesakaftoori/80 mg eleksakaftoori graanulite kotike - järgmisel päeval hommikul üks 59,5 mg ivakaftoori graanulite kotike Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Üks 60 mg ivakaftoori/40 mg tesakaftoori/80 mg eleksakaftoori graanulite kotike kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.

Vanus/kehakaal	Mõõdukad CYP3A inhibiitorid	Tugevad CYP3A inhibiitorid*
2-aastased kuni alla 6-aastased, ≥ 14 kg	Vaheldumisi päevadel: - esimesel päeval hommikul üks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori graanulite kotike - järgmisel päeval hommikul üks 75 mg ivakaftoori graanulite kotike Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Üks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori graanulite kotike kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevase vahega. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30 ml/min või vähem) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide puhul on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass A) 6 kuu vanustel ja vanematel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Patsientidele vanuses 1 kuu kuni alla 6 kuu, kellel on ükskõik millisel tasemel maksakahjustus, ei ole ravi ivakaftooriga soovitatav.

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass B) või raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass B) patsientidel tuleb ivakaftoori annust kohandada vastavalt tabelile 3 (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

Tabel 3. Annustamissoovitused mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele

Vanus/kehakaal	Mõõdukas (Child-Pugh' klass B)	Raske (Child-Pugh' klass C)
Ivakaftoor monoterapiana		
1 kuu kuni alla 6 kuu	Ei ole soovitatav kasutada.	Ei ole soovitatav kasutada.
6 kuud ja vanemad, ≥ 5 kg kuni < 7 kg	Üks 25 mg ivakaftoori graanulite kotike üks kord ööpäevas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Kasutamine ei ole soovitatav , välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske. Kui kasutatakse, võtta üks 25 mg ivakaftoori graanulite kotike üle päeva olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
6 kuud ja vanemad, ≥ 7 kg kuni < 14 kg	Üks 50 mg ivakaftoori graanulite kotike üks kord ööpäevas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Kasutamine ei ole soovitatav , välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske. Kui kasutatakse, võtta üks 50 mg ivakaftoori graanulite kotike üle päeva olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.

Vanus/kehakaal	Mõõdukas (Child-Pugh' klass B)	Raske (Child-Pugh' klass C)
6 kuud ja vanemad, ≥ 14 kg kuni < 25 kg	Üks 75 mg ivakaftoori graanulite kotike üks kord ööpäevas. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Kasutamine ei ole soovitatav , välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske. Kui kasutatakse, võtta üks 75 mg ivakaftoori graanulite kotike üle päeva olenevalt kliinilisest ravivastusest ja talutavusest. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.
Ivakaftoor kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga		
2-aastased kuni alla 6-aastased, 10 kg kuni < 14 kg	Ei ole soovitatav kasutada , välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske. Kui kasutatakse, tuleb annust kohandada järgmiselt: • 1. kuni 3. päev: iga päev üks 60 mg ivakaftoori/40 mg tesakaftoori/80 mg eleksakaftoori graanulite kotike • 4. päev: annust ei võeta • 5. kuni 6. päev: iga päev üks 60 mg ivakaftoori/40 mg tesakaftoori/80 mg eleksakaftoori graanulite kotike • 7. päev: annust ei võeta Korrata eeltoodud annustamist iga nädal. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Ei tohi kasutada.
2-aastased kuni alla 6-aastased, ≥ 14 kg	Ei ole soovitatav kasutada , välja arvatud, kui eeldatav kasu ületab riske. Kui kasutatakse, tuleb annust kohandada järgmiselt: • 1. kuni 3. päev: iga päev üks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori graanulite kotike • 4. päev: annust ei võeta • 5. kuni 6. päev: iga päev üks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori graanulite kotike • 7. päev: annust ei võeta Korrata eeltoodud annustamist iga nädal. Õhtust ivakaftoori annust ei võeta.	Ei tohi kasutada.

Lapsed

Ivakaftoori ohutus ja efektiivsus monoteraapiana ei ole tõestatud alla 1 kuu vanustel lastel ega alla 6 kuu vanustel enneaegselt sündinud lastel (gestatsioonivanus vähem kui 37 nädalat), samuti mitte kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga alla 2 aasta vanustel lastel. Andmed puuduvad.

Kättesaadavad andmed alla 6 aasta vanuste patsientide kohta, kellel on *CFTR*-geeni mutatsioon *R117H*, on piiratud. Teadaolevad andmed 6-aastaste ja vanemate patsientide kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Suukaudne.

Iga kotike on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Iga graanulitega kotike tuleb segada 5 ml vanusele kohase pehme toidu või vedelikuga ja kohe täielikult sisse võtta. Toidu või vedelik peab olema toatemperatuuril või jahedam. Kui segu kohe ei tarbita, püsib see tõestatud stabiilsena ühe tunni jooksul ja tuleb seetõttu selle aja jooksul ära tarbida. Vahetult enne või vahetult pärast annustamist tuleb süüa rasva sisaldav eine või suupiste.

Ravi ajal tuleb vältida greipi sisaldavaid toite ja jooke (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Uuringutesse 770-102, 770-103, 770-111 ja 770-108 kaasati ainult sellised tsüstilise fibroosiga patsiendid, kellel oli *CFTR*-geeni vähemalt ühes alleelis värvamutatsioon (III klassi mutatsioon) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* või mutatsioon *G970R* (vt lõik 5.1).

Ivakaftoori positiivse toime kohta kergema haiguse ja *R117H-7T* mutatsiooniga patsientidel on uuringus 770-110 vähem tõendeid (vt lõik 5.1).

Uuringusse 770-111 kaasati neli *G970R*-mutatsiooniga patsienti. Kolmel neljast patsiendist muutus higi kloriidisisalduse testi tulemus < 5 mmol/l võrra ja selles rühmas FEV₁ kliiniliselt olulist paranemist pärast 8-nädalast ravi ei saavutatud. Kliinilist efektiivsust *CFTR*-geeni *G970R*-mutatsiooniga patsientidel ei olnud võimalik tõestada (vt lõik 5.1).

CFTR-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsete tsüstilise fibroosiga patsientide II faasi uuringu efektiivsuse tulemused ei näidanud statistiliselt olulist erinevust FEV₁-s 16-nädalase ivakaftoorravi ajal võrreldes platseeboga (vt lõik 5.1). Seetõttu ei ole ivakaftoori monoteraapia kasutamine neil patsientidel soovitatav.

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksakahjustus

Ühel tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga patsiendil tekkis ivakaftoori kombineeritud raviskeemis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutamisel maksapuudulikkus, mille tõttu tehti siirdamine. Selle ravimi kasutamisel olemasoleva kaugelearenenud maksahaigusega (nt tsirroos, portaalhüpertensioon) patsientidel tuleb olla ettevaatlik ja kasutada ainult sel juhul, kui saadav kasu

eeldatavalt ületab kaasnevaid riske. Neil patsientidel kasutamisel tuleb patsiente pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli mõõdukat transaminaaside (alaniini transaminaas [ALAT] või aspartaadi transaminaas [ASAT]) aktiivsuse suurenemist. Transaminaaside aktiivsuse suurenemist on täheldatud mõningatel patsientidel, keda raviti ivakaftooriga monoterapijana ja kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga. Ivakaftoori kombineeritud raviskeemis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutataval patsientidel on nende suurenemistega vahel kaasnud üldbilirubiini sisalduse samaaegne suurenemine. Seetõttu on soovitatav hinnata kõikidel patsientidel transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja üldbilirubiini sisaldust enne ravi alustamist ivakaftooriga, iga 3 kuu järel ravi esimesel aastal ja seejärel kord aastas. Kõigil patsientidel, kellel on esinenud maksahaigust või transaminaaside aktiivsuse suurenemist, tuleb kaaluda maksafunktsiooni analüüside sagedamat jälgimist. Transaminaaside aktiivsuse olulise suurenemise korral (nt patsientidel, kellel on ALAT-i või ASAT-i aktiivsus veres normi ülempiirist > 5 korda suurem või ALAT-i või ASAT-i aktiivsus veres normi ülempiirist > 3 korda suurem ja bilirubiini sisaldus on normi ülempiirist > 2 korda suurem), tuleb annustamine katkestada ja kõrvalekallete taandumiseni on vajalik laborianalüüside hoolikas jälgimine. Transaminaaside aktiivsuse vähenemisel tuleb hinnata ravi jätkamise kasu ja riske (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Ivakaftoori kasutamine monoterapijana ükskõik millise astmega maksafunktsiooni kahjustusega 1 kuu kuni alla 6 kuu vanustel patsientidel ei ole soovitatav. Ivakaftoori kasutamine monoterapijana raske maksakahjustusega 6 kuu vanustel ja vanematel patsientidel kehakaaluga alla 25 kg ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui raviga seotud kasu ületab riske. Raske maksakahjustusega patsiente ei tohi ravida ivakaftooriga kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga (vt tabel 3 lõigus 4.2 ja lõigud 4.8 ja 5.2).

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole soovitatav ivakaftoori kasutamine kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga. Ravi võib kaaluda vaid sel juhul, kui selleks on selge meditsiiniline vajadus ja eeldatav kasu ületab riske. Kui seda kasutatakse, tuleb seda kasutada ettevaatlikult, vähendatud annusega (vt tabel 3 lõigus 4.2 ja lõigud 4.8 ja 5.2).

Depressioon

Ivakaftooriga peamiselt kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ravitud patsientidel on esinenud depressiooni (sealhulgas suitsiidimõtteid ja -katseid), mis tekib tavaliselt kolme kuu jooksul alates ravi alustamisest ning patsientidel, kellel on varem esinenud psühhiaatrilisi häireid. Mõnel juhul see sümptom pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist leevenes. Patsiente (ja hooldajaid) tuleb hoiatada, et patsiente on vaja jälgida depressiivse meeleolu, suitsiidimõtete või käitumises esinevate ebavaliste muutuste suhtes ning et nad peavad nende sümptomite tekkimisel kohe arstiga nõu pidama.

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav olla ettevaatlik ivakaftoori kasutamisel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Patsiendid pärast elundi siirdamist

Ivakaftoori kasutamist ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine. Seetõttu ei ole selle kasutamine siirdatud elundiga patsientidel soovitatav. Koostoimete kohta tsüklosporiini või takroliimusega vt lõik 4.5.

Lööbenähud

Lööbenähtude esinemissagedus ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga oli naistel, eelkõige hormonaalseid rasestumisvastaseid

vahendeid kasutavatel naistel, suurem kui meestel. Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite mõju lööbe tekkimisele ei saa välistada. Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavatel naistel, kellel tekib lööve, tuleb kaaluda ravi katkestamist ivakaftooriga kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ja hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega. Pärast lööbe kadumist tuleb kaaluda ivakaftoori kombinatsioonravi ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga jätkamise sobivust ilma hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditeta. Kui lööve ei kordu, võib kaaluda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise jätkamist (vt lõik 4.8).

Koostoimed ravimitega

CYP3A indutseerijad

Samaaegsel kasutamisel CYP3A indutseerijatega väheneb ivakaftoori kontsentratsioon oluliselt ning ivakaftoori efektiivsus võib seetõttu väheneda; seetõttu ei ole ivakaftoori samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.5).

CYP3A inhibiitorid

Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega ivakaftoori kontsentratsioon oluliselt suureneb. Ivakaftoori samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb ivakaftoori annust kohandada (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.5). Ivakaftoori monoterapia kasutamine 1 kuu kuni alla 6 kuu vanustel patsientidel, kes kasutavad tugevaid või mõõdukaid CYP3A inhibiitoreid, ei ole soovitatav.

Lapsed

Ivakaftooriga ja ivakaftoori sisaldavate raviskeemidega ravitud lastel on teatatud omandatud läätse läbipaistmatuse/katarakti juhtumeid, mis nägemisele mõju ei avaldanud. Kuigi mõnel juhul esines ka teisi riskitegureid (näiteks kortikosteroidide kasutamine ja kokkupuude kiirgusega), ei saa ivakaftooriraviga kaasnevat võimalikku riski välistada. Ravi alustamisel ivakaftooriga on soovitatav lastel teha ravieelne oftalmoloogiline kontroll ja järelkontrollid (vt lõik 5.3).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Laktoos

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ivakaftoor on CYP3A4 ja CYP3A5 substraat, nõrk CYP3A ja P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor ja potentsiaalne CYP2C9 inhibiitor. *In vitro* uuringud on näidanud, et ivakaftoor ei ole P-gp substraat.

Ivakaftoori farmakokineetikat mõjutavad ravimid

CYP3A-d indutseerivad ained

Ivakaftoori samaaegsel manustamisel rifampitsiini kui tugeva CYP3A indutseerijaga väheneb ivakaftoori kontsentratsioon (AUC) 89% ja väheneb hüdroksümetüülivakaftoori (M1) kontsentratsioon vähem kui ivakaftoori kontsentratsioon. Ivakaftoori samaaegne manustamine tugevate CYP3A

indutseerijatega, nagu rifampitsiin, rifabutiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna (*Hypericum perforatum*), ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Ivakaftoori annuse kohandamist ei soovitata manustamisel koos mõõdukate või nõrkade CYP3A indutseerijatega.

CYP3A inhibiitorid

Ivakaftoor on CYP3A tundlik substraat. Manustamine samaaegselt ketokonasooli kui tugeva CYP3A inhibiitoriga suurendas ivakaftoori kontsentratsiooni (mõõdetuna kõvera aluse pindalana (AUC)) 8,5-kordselt ja suurendas metaboliidi M1 kontsentratsiooni vähem kui ivakaftoori kontsentratsiooni. Samaaegne manustamine flukonasooli kui CYP3A mõõduka inhibiitoriga suurendas ivakaftoori kontsentratsiooni 3-kordselt ja suurendas M1 kontsentratsiooni vähem kui ivakaftoori kontsentratsiooni. Soovitatav on vähendada ivakaftoori annust selle manustamisel koos tugevate CYP3A inhibiitoritega, nagu ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin ja klaritromütsiin, ning selle manustamisel koos mõõdukate CYP3A inhibiitoritega, nagu flukonasool, erütromütsiin ja verapamiil. Ivakaftoori monoterapia samaaegne kasutamine tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega 1 kuu kuni alla 6 kuu vanustel patsientidel ei ole soovitatav (vt tabel 2 lõigus 4.2 ja lõik 4.4).

Ivakaftoori samaaegne manustamine greibimahлага, mis sisaldab üht või mitut CYP3A-d mõõdukalt inhibeerivat komponenti, võib suurendada ivakaftoori kontsentratsiooni. Ravi ajal ivakaftooriga tuleb vältida greipi sisaldavaid toite ja jooke (vt lõik 4.2).

Ivakaftoori potentsiaalne koostoime transporteritega

In vitro uuringute kohaselt ei ole ivakaftoor OATP1B1 või OATP1B3 substraat. Ivakaftoor ja selle metaboliidid on *in vitro* BCRP substraadid. Sellele omase läbilaskvuse ja muutumatul kujul eritumise vähese tõenäosuse tõttu ei mõjuta manustamine samaaegselt BCRP inhibiitoritega eeldatavalt ivakaftoori ja M1-IVA kontsentratsioone ning M6-IVA kontsentratsioonide potentsiaalsed muutused ei ole eeldatavalt kliiniliselt olulised.

Tsiprofloksatsiin

Tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine ivakaftooriga ei mõjutanud ivakaftoori kontsentratsiooni. Ivakaftoori manustamisel koos tsiprofloksatsiiniga ei ole annuse kohandamine vajalik.

Ivakaftoori poolt mõjutatavad ravimid

Ivakaftoori manustamine võib suurendada selliste ravimite süsteemset kontsentratsiooni, mis on CYP2C9 ja/või P-gp ja/või CYP3A tundlikud substraadid, ning see võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid.

CYP2C9 substraadid

Ivakaftoor võib inhibeerida CYP2C9-t. Seetõttu on ivakaftoori koosmanustamisel varfariiniga soovitatav jälgida rahvusvahelist normitud suhet (INR). Muude ravimite hulka, mille korral võib ekspositsioon suurened, kuuluvad glimepiriid ja glipisiid; neid ravimeid tuleb kasutada ettevaatusega.

Digoksiin ja teised P-gp substraadid

Manustamine samaaegselt tundliku P-gp substraadi digoksiiniga suurendas digoksiini kontsentratsiooni 1,3-kordselt, mis on kooskõlas P-gp nõrga inhibeerimisega ivakaftoori poolt. Ivakaftoori manustamine võib suurendada P-gp tundlikeks substraatideks olevate ravimite süsteemset ekspositsiooni, mis võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ning kõrvaltoimeid. Kasutamisel samaaegselt digoksiini või teiste kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraatidega (näiteks

tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus või takroliimus) tuleb olla ettevaatlik ja on soovitatav patsienti sobival viisil jälgida.

CYP3A substraadid

Manustamine samaaegselt (suukaudse) midasolaami kui spetsiifilise CYP3A substraadiga suurendas midasolaami kontsentratsiooni 1,5-kordselt, mis näitab CYP3A nõrka inhibeerimist ivakaftoori poolt. CYP3A substraatide (näiteks midasolaam, alprasolaam, diasepaam või triasolaam) annust ei ole koos ivakaftooriga manustamisel vaja kohandada.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Ivakaftoori kasutamist on uuritud koos östrogeeni/progesterooni sisaldava suukaudse rasestumisvastase ravimite kasutamisega ning leitud, et see ei mõjuta oluliselt suukaudse rasestumisvastase ravimi plasmakontsentratsioone. Seetõttu ei ole suukaudsete rasestumisvastaste vahendite annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ivakaftoori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida ivakaftoori kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et ivakaftoor eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine ivakaftooriga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed ivakaftoori mõju kohta inimeste fertiilsusele puuduvad. Ivakaftoor mõjutas fertiilsust rottidel (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ivakaftoor mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ivakaftoor võib põhjustada peeringlust (vt lõik 4.8) ning seetõttu tuleb patsientidel soovitada peeringluse tekkimisel mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed 6-aastastel ja vanematel patsientidel on peavalu (23,9%), orofarüingeaalne valu (22,0%), ülemiste hingamisteede infektsioon (22,0%), ninakinnisus (20,2%), kõhuvalu (15,6%), nasofarüngiit (14,7%), kõhulahtisus (12,8%), peeringlus (9,2%), lööve (12,8%) ja bakterite sisaldumine rögas (12,8%). Transaminaaside aktiivsuse suurenemist esines 12,8%-l ivakaftooriga ravitud patsientidest *versus* 11,5% platseeboga ravitud patsientidest).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed 2-aastastel kuni vähem kui 6-aastastel patsientidel olid ninakinnisus (26,5%), ülemiste hingamisteede infektsioon (23,5%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (14,7%), lööve (11,8%) ja bakterite sisaldumine rögas (11,8%).

Tõsised kõrvaltoimed ivakaftoori kasutanud patsientidel olid muu hulgas kõhuvalu (0,9%) ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine (1,8%), kuid löövet täheldati tõsise kõrvaltoimena 1,5%-l 12-aastastest ja vanematest patsientidest, keda raviti ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori kombinatsioonraviga (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 4 on esitatud kõrvaltoimed, mida esines ivakaftoori kasutamisel kliinilistes uuringutes (platseebokontrolliga ja kontrollrühmata uuringud), milles oli ravi kestus ivakaftooriga 16 kuni 144 nädalat. Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon	väga sage
	nasofarüngiit	väga sage
	gripp*	sage
	riniit	sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	hüpoglükeemia*	sage
Psühhiaatrilised häired	depressioon	teadmata
Närvisüsteemi häired	peavalu	väga sage
	pearinglus	väga sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	kõrvavalu	sage
	ebamugavustunne kõrvas	sage
	tinnitus	sage
	kuulmekile hüperemia	sage
	tasakaaluhäire	sage
	kõrva kongestsioon	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	orofarüngeaalne valu	väga sage
	ninakinnisus	väga sage
	ebanormaalne hingamine*	sage
	rinorröa*	sage
	sinusiit	sage
	neelu punetus	sage
	vilistav hingamine*	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	kõhuvalu	väga sage
	kõhulahtisus	väga sage
	valu ülakõhus*	sage
	puhitus*	sage
Maksa ja sapiteede häired	transaminaaside aktiivsuse suurenemine	väga sage
	alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine*	väga sage
	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine*	sage
	maksakahjustus [†]	teadmata
	üldbilirubiini sisalduse suurenemine [†]	teadmata

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	väga sage
	akne*	sage
	sügelus*	sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	mass rinnanäärmes	sage
	rinnanäärme põletik	aeg-ajalt
	günekomaatia	aeg-ajalt
	nibu häire	aeg-ajalt
	nibu valu	aeg-ajalt
Uuringud	bakterite sisaldumine rögas	väga sage
	vere kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine*	sage
	vererõhu tõus*	aeg-ajalt

* Kõrvaltoime ja esinemissagedus, millest on teatatud kliinilistes uuringutes, kus patsiendid kasutasid ivakaftoori kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga.

† Maksakahjustust (ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine ja üldbilirubiini sisalduse suurenemine) esines turuletulekujärgsete teadete põhjal ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga. See hõlmas ka maksakahjustust, mille tõttu oli vajalik siirdamine ühel olemasoleva tsirroosi ja portaalhüpertensiooniga patsiendil. Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

48 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes 770-102 ja 770-103, mis viidi läbi 6-aastaste ja vanemate patsientidega, oli transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse maksimaalse suurenemise > 8 , > 5 või $> 3 \times$ normaalse aktiivsuse ülempiirist esinemissagedus vastavalt ivakaftooriga ravitavatel patsientidel 3,7%, 3,7% ja 8,3% ning platseeboga ravitavatel patsientidel 1,0%, 1,9% ja 8,7%. Kaks patsienti, kellest üks kasutas platseebot ja üks ivakaftoori, katkestasid lõplikult ravi transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu, mõlemal $> 8 \times$ normaalse taseme ülempiirist. Mitte ühelgi ivakaftooriga ravitaval patsiendil ei tekkinud transaminaaside aktiivsuse suurenemist $> 3 \times$ normaalse taseme ülempiirist koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $> 1,5 \times$ normaalse taseme ülempiirist. Ivakaftooriga ravitavatel patsientidel möödusid transaminaaside aktiivsuse suurenemised kuni $5 \times$ normaalse taseme ülempiirist enamasti ilma ravi katkestamiseta. Ivakaftoori annustamine katkestati enamikul patsientidest, kellel transaminaaside aktiivsus suurenes $> 5 \times$ normaalse taseme ülempiirist. Kõigil juhtudel, mil annustamine transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu katkestati ja seda seejärel jätkati, oli võimalik ivakaftoori annustamist õnnestunult jätkata (vt lõik 4.4).

Tesakaftoori/ivakaftoori platseebokontrolliga III faasi uuringutes (kuni 24 nädalat) oli transaminaaside maksimaalse aktiivsuse (ALAT või ASAT) > 8 , > 5 või $> 3 \times$ normi ülempiirist esinemissagedus tesakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsientidel 0,2%, 1,0% ja 3,4% ja platseeboga ravitud patsientidel 0,4%, 1,0% ja 3,4%. Transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu lõpetasid alatiseks ravi ravirühmas üks patsient (0,2%) ja platseeborühmas 2 patsienti (0,4%). Mitte ühelgi tesakaftoori/ivakaftooriga ravitud patsiendil ei esinenud transaminaaside aktiivsuse suurenemist $> 3 \times$ normi ülempiirist koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $> 2 \times$ normi ülempiirist.

Ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori 24-nädalases III faasi platseebokontrolliga uuringus olid need osakaalud ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ravitud patsientidel 1,5%, 2,5% ja 7,9% ja platseeboga ravitud patsientidel 1,0%, 1,5% ja 5,5%. Transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus kõrvaltoimena oli ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga ravitud patsientidel 10,9% ja platseeboga ravitud patsientidel 4,0%.

Turuletulekujärgselt on teatatud ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori kasutamisel transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi lõpetamise juhtudest (vt lõik 4.4).

Lööbed

Uuringus 445-102 oli löövete (näiteks lööve, sügelev lööve) esinemus raviks ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori saanud patsientide rühmas 10,9% ja platseeborühmas 6,5%. Lööbed olid raskusastmelt üldjuhul kerged kuni mõõdukad. Sugude lõikes oli löövete esinemus raviks ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori saanud patsientide rühma meeste puhul 5,8% ja naiste korral 16,3% ning platseeborühma meeste puhul 4,8% ja naiste korral 8,3%. Raviks ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori saanud patsientide rühmas oli löövete esinemus hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutanud naiste puhul 20,5% ja hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid mittekasutanud naiste korral 13,6% (vt lõik 4.4).

Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine

Uuringus 445-102 täheldati maksimaalset kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemist $> 5 \times$ normi ülempiirist raviks ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori saanud patsientide rühmas 10,4% puhul ja platseeborühmas 5,0% korral. Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine oli enamasti mööduv ja asümptomaatiline ning paljudel juhtudel eelnes sellele füüsiline koormus. Ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori saanud patsientide rühmas ei katkestatud kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemise tõttu ühegi patsiendi ravi.

Vererõhu tõus

Uuringus 445-102 oli algtasemega võrreldes täheldatav maksimaalne keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu tõus raviks ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori saanud patsientide rühmas vastavalt 3,5 mmHg ja 1,9 mmHg (algtaseme süstoolse vererõhu näit oli 113 mmHg ja diastoolse vererõhu näit 69 mmHg) ning platseeborühmas vastavalt 0,9 mmHg ja 0,5 mmHg (algtaseme süstoolse vererõhu näit oli 114 mmHg ja diastoolse vererõhu näit 70 mmHg).

Nende patsientide osakaal, kelle süstoolne vererõhk oli vähemalt kahel mõõtmisel > 140 mmHg või kelle diastoolne vererõhk oli vähemalt kahel mõõtmisel > 90 mmHg, oli raviks ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori saanud patsientide rühmas vastavalt 5,0% ja 3,0% ning platseeborühmas 3,5% ja 3,5%.

Lapsed

Ivakaftoor monoterapiiana

24 nädala pikkuse ivakaftoori monoterapia ohutust hinnati 43 patsiendil vanuses 1 kuu kuni alla 24 kuud (neist 7 olid alla 4 kuu vanused), 34 patsiendil vanuses 2 aastat kuni alla 6 aasta, 61 patsiendil vanuses 6 kuni alla 12 aasta ja 94 patsiendil vanuses 12 kuni alla 18 aasta.

1-kuuliste ja vanemate laste ohutusprofiil on üldjuhul sarnane ja samalaadne ka täiskasvanud patsientide profiiliga.

Uuringutes 770-103, 770-111 ja 770-110 (6- kuni alla 12-aastased patsiendid), uuringus 770-108 (2- kuni vähem kui 6-aastased patsiendid) ja uuringus 770-124 (1 kuni vähem kui 24 kuu vanused patsiendid) täheldatud transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedust on kirjeldatud tabelis 5. Platseebokontrolliga uuringutes oli transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus sarnane ravi korral ivakaftooriga (15,0%) ja platseeboga (14,6%). Lastel olid maksafunktsioonide analüüside suurenemised üldjuhul kõrgemad kui vanematel patsientidel. Kõigis populatsioonides taastusid maksafunktsiooni analüüside suurenemised pärast ravi katkestamist ravieelsele tasemele ning peaaegu kõikidel juhtudel, mil annustamine transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu katkestati ja seda seejärel jätkati, oli võimalik ivakaftoori annustamist õnnestunult jätkata (vt lõik 4.4). Täheldati reaktsiooni taastekke juhtumeid taasallustamisel. Uuringus 770-108 lõpetati ivakaftoori kasutamine püsivalt ühel patsiendil. Uuringus 770-124 oli 1 kuni alla 4 kuu vanuste patsientide kohordis ühel 1 kuu vanusel (14,3%) patsiendil täheldatav transaminaasi ALAT-i aktiivsuse suurenemine $> 8 \times$ normi ülempiirist ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine > 3 kuni $\leq 5 \times$

normi ülempiirist, millest tingitult katkestati ravi ivakaftooriga (transaminaaside aktiivsuse suurenemise ravi kohta vt lõik 4.4).

Tabel 5. Transaminaaside aktiivsuse suurenemine 1 kuu kuni < 12 aasta vanustel ainult ivakaftooriga ravitud patsientidel

	n	Patsientide % > 3 x normi ülempiirist	Patsientide % > 5 x normi ülempiirist	Patsientide % > 8 x normi ülempiirist
6 kuni < 12 aastat	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 kuni < 6 aastat	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 kuni < 24 kuud	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
1 kuni < 12 kuud	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Ivakaftoor kombinatsioonravis tesakaftoori/ivakaftooriga

Ivakaftoori ja tesakaftoori/ivakaftoori kombinatsioonravi ohutust on hinnatud 124 patsiendil vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat. 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori annust ja 150 mg ivakaftoori annust ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud lastel kehakaaluga 30 kuni < 40 kg vanuses 6 kuni alla 12 aasta.

Ohutusprofiil on lastel ja noorukitel üldjuhul sarnane ning samalaadne täiskasvanud patsientidel täheldatavaga.

24-nädalases III faasi avatud uuringus, kuhu kaasati patsiendid vanuses 6 kuni alla 12 aasta (uuringu 661-113 B-osa, n = 70), oli maksimaalse transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemise > 8, > 5 ja > 3 x normi ülempiirist esinemas vastavalt 1,4%, 4,3% ning 10,0%. Ühelgi raviks tesakaftoori/ivakaftoori saanud patsiendil ei esinenud transaminaaside aktiivsuse suurenemist > 3 x normi ülempiirist ja samaaegset üldbilirubiini sisalduse tõusu > 2 x normi ülempiirist ning transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ei katkestatud ühegi patsiendi ravi tesakaftoori/ivakaftooriga. Ühe patsiendi ravi katkestati transaminaaside aktiivsuse suurenemisest tingitult, kuid seejärel jätkati õnnestunult ravi tesakaftoori/ivakaftooriga (transaminaaside aktiivsuse suurenemise ravi kohta vt lõik 4.4).

Ivakaftoor kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga

Ivakaftoori ja ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori kombinatsioonravi ohutusandmeid on uuringutes 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 ja 445 111 hinnatud kokku 228 patsiendil vanuses 2 kuni alla 18 aasta. Ohutusprofiil on lastel ja täiskasvanud patsientidel üldjuhul sarnane.

Uuringus 445-106, kuhu kaasati patsiendid vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat, oli maksimaalse transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemise > 8, > 5 ja > 3 x normi ülempiirist esinemas vastavalt 0,0%, 1,5% ning 10,6%. Ühelgi raviks ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori saanud patsiendil ei esinenud transaminaaside aktiivsuse suurenemist > 3 x normi ülempiirist ja samaaegset üldbilirubiini sisalduse tõusu > 2 x normi ülempiirist ning transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ei katkestatud ühegi patsiendi ravi (vt lõik 4.4).

Uuringus 445-111, kuhu kaasati patsiendid vanuses 2 kuni vähem kui 6 aastat, oli maksimaalse transaminaasi (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemise > 8, > 5 ja > 3 x normi ülempiirist esinemas vastavalt 1,3%, 2,7% ning 8,0%. Ühelgi raviks ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori saanud patsiendil ei esinenud transaminaaside aktiivsuse suurenemist > 3 x normi ülempiirist ja samaaegset üldbilirubiini sisalduse tõusu > 2 x normi ülempiirist ning transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ei katkestatud ühegi patsiendi ravi (vt lõik 4.4).

Lööve

Uuringus 445-111, kuhu kaasati patsiendid vanuses 2 kuni alla 6 aasta, esines vähemalt üks lööbenäht 15 (20,0%) uuringus osalejale, kellest 4 (9,8%) olid naissoost ja 11 (32,4%) meessoost.

Läätse läbipaistmatus

Ühel patsiendil tekkis ravi kõrvaltoimena läätse läbipaistmatus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ivakaftoori üleannustamise puhuks spetsiaalne antidoot puudub. Üleannustamise raviks on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude, maksafunktsiooni analüüside ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hingamissüsteemi toimivad ained, ATC-kood: R07AX02

Toimemehhanism

Ivakaftoor on CFTR-valgu võimendaja, s.t ivakaftoor suurendab *in vitro* CFTR-kanali värava funktsiooni kloriidide transpordi suurendamiseks teatavate väravamutatsioonide korral (loetletud lõigus 4.1), mille puhul on kanali avatuse tõenäosus väiksem kui normaalse CFTR-i korral. Ivakaftoor võimendas kanali avatuse tõenäosust ka R117H-CFTR-i korral, mille puhul on nii kanali avatuse (väravafunktsioon) tõenäosus väike kui ka kanali voolu amplituud (juhtivus) väiksem. G970R-mutatsioon põhjustab splaissingudefekti, mille tagajärjel raku pinnal CFTR-valk puudub või seda on vähe; sellega võivad olla seletatavad uuringus 770-111 selle mutatsiooniga osalejatel täheldatud tulemused (vt andmeid lõikudes „Farmakodünaamilised toimed“ ja „Kliiniline efektiivsus ja ohutus“).

Ühe kanali pisivoolu mõõtmistega *in vitro* katsetes saavutatud ravivastused membraanilapikeste kasutamise näriiliste rakkudest, mis ekspresseerivad CFTR-i muteerunud vorme, ei pruugi vastata *in vivo* saavutatavale farmakodünaamilisele ravivastusele (nt higi kloriidisisalduse osas) või kliinilisele kasule. Täpset mehhanismi, mille kaudu ivakaftoor võimendab selles süsteemis CFTR-i normaalsete ja teatavate muteerunud vormide väravaaktiivsust, ei ole täielikult selgitatud.

Farmakodünaamilised toimed

Ivakaftoor monoteeraapiana

Uuringutes 770-102 ja 770-103 patsientidega, kellel oli CFTR-geeni ühes alleelis mutatsioon G551D, vähendas ivakaftoor kiiresti (oli märgatav pärast 15-päevast ravi) ja olulisel määral higi kloriidisisaldust (keskmine muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani oli vastavalt -48 mmol/l (95% usaldusvahemik: -51; -45) ja -54 mmol/l (95% usaldusvahemik: -62; -47)), ja püsivalt (toime püsis kuni 48. nädalani).

Uuringu 770-111 I osas patsientidega, kellel oli CFTR-geeni mitte-G551D väravamutatsioon, tekkis ivakaftoorravi tulemusena 8 ravinädala jooksul higi kloriidisisalduse kiire (15 päeva) ja märgatav keskmine muutus -49 mmol/l (95% usaldusvahemik: -57; -41) ravieelse tasemega võrreldes. Kuid CFTR-geeni G970R-mutatsiooniga patsientidel oli higi kloriidisisalduse keskmine (standardhälve)

absoluutne muutus 8. nädalaks -6,25 (6,55) mmol/l. I osaga sarnaseid tulemusi täheldati ka uuringu II osas. 4. nädala järelkontrolli visiidil (4 nädala möödumisel ivakaftoori annustamise lõpetamisest) oli hiigi kloriidisisalduse keskmiste väärtuste suundumus igas rühmas ravieelse taseme suunas.

Uuringus 770-110 tsüstilise fibroosiga 6-aastaste või vanemate patsientidega, kellel oli *CFTR*-geeni mutatsioon *R117H*, oli 24-nädalase ravi tulemusena hiigi kloriidisisalduse keskmine muutus algtasemega võrreldes -24 mmol/l (95% usaldusvahemik: -28; -20). Alarühmade analüüsides vanuse järgi oli raviviiside vahe 18-aastaste ja vanemate patsientide puhul -21,87 mmol/l (95% usaldusvahemik: -26,46; -17,28) ja 6...11-aastaste patsientide puhul -27,63 mmol/l (95% usaldusvahemik: -37,16; -18,10). Sellesse uuringusse oli kaasatud kaks 12- kuni 17-aastast patsienti.

Uuringus 770-108 patsientidega vanuses 2 kuni vähem kui 6 aastat, kellel oli *CFTR*-geeni vähemalt ühes alleelis värvamutatsioon ja kellele manustati kas 50 mg või 75 mg ivakaftoori kaks korda ööpäevas, oli 24. nädalal hiigi kloriidisisalduse keskmine absoluutne muutus algtasemega võrreldes -47 mmol/l (95% usaldusvahemik: -58; -36).

Uuringus 770-124 tsüstilise fibroosiga 1 kuu kuni alla 24 kuu vanuste patsientidega oli hiigi kloriidisisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalal -62,0 mmol/l (95% usaldusvahemik: -71,6; -52,4). Tulemused olid 12 kuu kuni vähem kui 24 kuu vanuste, 6 kuu kuni vähem kui 12 kuu vanuste ja 4 kuu kuni vähem kui 6 kuu vanuste kohortides sarnased.

Ivakaftoor kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga

Uuringus 445-11 patsientidel vanuses 2 aastat kuni alla 6 aasta, kes olid *F508del* mutatsiooni suhtes homosügootsed või *F508del* mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja minimaalse funktsiooni mutatsiooniga, oli hiigi kloriidisisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani -57,9 mmol/l (95% usaldusvahemik: -61,3, -54,6).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ivakaftoor monoterapiana

Uuringud 770-102 ja 770-103: uuringud tsüstilise fibroosiga patsientidega, kellel oli G551D värvamutatsioon

Ivakaftoori efektiivsust on hinnatud kahes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, mitmekeskuselises uuringus kliiniliselt stabiilsetel tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel oli *G551D* mutatsioon *CFTR*-geeni vähemalt ühes alleelis ja $FEV_1 \geq 40\%$ eeldatavast.

Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid 1:1 rühmadesse, kus manustati kas 150 mg ivakaftoori või platseebot iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga 48 nädala jooksul lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile (nt tobramütsiin, alfadornaas). Inhaleeritavat hüpertoonilist naatriumkloriidi lahust ei lubatud kasutada.

Uuringus 770-102 hinnati 161 patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad; 122 (75,8%) patsiendil oli teises alleelis mutatsioon *F508del*. Uuringu algul kasutasid platseeborühma patsiendid teatavaid ravimeid sagedamini kui ivakaftoori rühmas. Need ravimid olid muu hulgas alfadornaas (73,1% versus 65,1%), salbutamool (53,8% versus 42,2%), tobramütsiin (44,9% versus 33,7%) ja salmeterool/flutikasoon (41,0% versus 27,7%). Ravieelne keskmine eeldatav FEV_1 oli 63,6% (vahemik: 31,6% kuni 98,2%) ja keskmine vanus 26 aastat (vahemik: 12...53 aastat).

Uuringus 770-103 hinnati 52 patsienti, kes olid skriinimisel 6...11 aasta vanused; keskmine (standardhälve) kehakaal oli 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) patsiendil oli teises alleelis mutatsioon *F508del*. Ravieelne keskmine eeldatav FEV_1 oli 84,2% (vahemik: 44,0% kuni 133,8%) ja keskmine vanus 9 aastat (vahemik: 6...12 aastat); 8 (30,8%) patsiendil platseeborühmas ja 4 (15,4%) patsiendil ivakaftoori rühmas oli ravieelne eeldatav FEV_1 vähem kui 70%.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli keskmine absoluutne FEV₁ (% eeldatavast) muutus ravieelse tasemega võrreldes 24. ravinädalal.

Uuringus 770-102 oli eeldatava FEV₁ muutuse erinevus ivakaftoori ravirühma ja platseeborühma vahel 24. nädalaks 10,6 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 8,6; 12,6) ja uuringus 770-103 12,5 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 6,6; 18,3). Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine suhteline muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani oli ivakaftoori ja platseeborühma vahel uuringus 770-102 17,1% (95% usaldusvahemik: 13,9; 20,2) ja uuringus 770-103 15,8% (95% usaldusvahemik: 8,4; 23,2). FEV₁ (l) keskmine muutus ravieelselt tasemelt 24. nädalani oli uuringus 770-102 ivakaftoori rühmas 0,37 l ja platseeborühmas 0,01 l ning uuringus 770-103 ivakaftoori rühmas 0,30 l ja platseeborühmas 0,07 l. Mõlemas uuringus algas FEV₁ paranemine kiiresti (15. päeval) ja püsis 48. nädalani.

Eeldatava FEV₁ protsendi keskmise absoluutse (% eeldatavast) muutuse erinevus (95% usaldusvahemik) ravi tulemusena ivakaftoori- ja platseeborühma vahel ravieelselt tasemelt kuni 24. nädalani oli 12...17-aastastel patsientidel uuringus 770-102 11,9 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 5,9; 17,9). Uuringus 770-103 patsientidel, kelle ravieelne eeldatav FEV₁ oli suurem kui 90%, oli vastav näitaja 24. nädalaks 6,9 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: -3,8; 17,6).

Tulemused kliiniliselt oluliste teiseste tulemusnäitajate osas on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Ivakaftoori toime teistele efektiivsuse tulemusnäitajatele uuringutes 770-102 ja 770-103

Tulemusnäitaja	Uuring 770-102		Uuring 770-103	
	Ravi erinevus ^a (95% usaldusvahemik)	P-väärtus	Ravi erinevus ^a (95% usaldusvahemik)	P-väärtus
CFQ-R^b respiratoorse osa skoori keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt (punktide arv)^c				
24. nädalaks	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
48. nädalaks	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Pulmonaalse ägenemise suhteline risk				
24. nädalaks	0,40 ^d	0,0016	–	–
48. nädalaks	0,46 ^d	0,0012	–	–
Kehamassi keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt (kg)				
24. nädalal	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
48. nädalal	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Kehamassiindeksi keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt (kg/m²)				
24. nädalal	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
48. nädalal	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003

	Uuring 770-102		Uuring 770-103	
	Ravi erinevus ^a (95% usaldusvahemik)	P-väärtus	Ravi erinevus ^a (95% usaldusvahemik)	P-väärtus
Tulemusnäitaja				
CFQ-R^b respiratoorse osa skoori keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt (punktide arv)^c				
Z-skooride keskmine muutus ravieelselt tasemelt				
Kehamassile-vanusele kohandatud Z-skoor 48. nädalal ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
KMI-le-vanusele kohandatud Z-skoor 48. nädalal ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

–: nähtude vähese esinemissageduse tõttu analüüsimata

^a Ravierinevus = ivakaftoori toime – platseebo toime

^b CFQ-R: tsüstilise fibroosi küsimustik (täiendatud versioon) on spetsiaalselt tsüstilise fibroosiga patsientidele mõeldud terviseiga seotud elukvaliteedi küsimustik.

^c Uuringu 770-102 andmetes on täiskasvanute/noorukite CFQ-R-versiooni ja 12...13-aastaste CFQ-R-versiooni koondandmed; uuringu 770-103 andmed põhinevad 6...11-aastaste laste CFQ-R-versioonil

^d Esimese pulmonaalse ägenemiseni kuluv aeg, riskitiheduste suhe

^e Alla 20 aasta vanustel uuringus osalejatel (USA Haiguste Ennetamise ja Tõrje Keskuse (CDC) kasvutabelid)

Uuring 770-111: mitte-G551D värvamutatsioonidega tsüstilise fibroosiga patsiendid

Uuring 770-111 oli III faasi kaheosaline randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga ristuuring (I osa), millele järgnes 16-nädalane avatud jätkuperiood (II osa), ivakaftoori ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks 6-aastastel ja vanematel tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel on *CFTR*-geeni mutatsioon *G970R* või mitte-*G551D* värvamutatsioon (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* või *G1349D*).

I osas randomiseeriti patsiendid suhtega 1:1 rühmadesse, kellele manustati lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile 8 nädala jooksul iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga kas 150 mg ivakaftoori või platseebot, ning kes viidi pärast 4...8-nädalast väljauhteperioodi teiseks 8-nädalaseks perioodiks üle teisele ravile. Inhaleeritava hüpertooniilise soolalahuse kasutamine ei olnud lubatud. II osas manustati kõikidele patsientidele I osas ette nähtud viisil ivakaftoori veel 16 nädala jooksul. I osa platseebo/ivakaftoori ravijärjestusse randomiseeritud patsientide pideva ivakaftoorravi kestus oli 24 nädalat ning I osa ivakaftoori/platseebo ravijärjestusse randomiseeritud patsientidel 16 nädalat.

Kaasati 39 patsienti (keskmine vanus 23 aastat), kelle ravieelne FEV₁ oli ≥ 40% eeldatavast (keskmine FEV₁ 78% eeldatavast (vahemik 43% kuni 119%)). Neist 62%-l (24/39) oli *CFTR*-geeni teises alleelis *F508del*-mutatsioon. II osas jätkas kokku 36 patsienti (18 kummastki ravijärjestusest).

Uuringu 770-111 I osas oli platseeboga ravitud patsientidel keskmine ravieelne FEV₁ protsent eeldatavast 79,3% ja ivakaftooriga ravitud patsientidel oli see väärtus 76,4%. Keskmine üldine väärtus pärast ravi alustamist oli vastavalt 76,0% ja 83,7%. Eeldatav FEV₁ protsendi (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja) keskmine absoluutne muutus 8. nädalaks ravieelsega võrreldes oli ivakaftoori perioodil 7,5% ja platseebo perioodil -3,2%. Ravi täheldatud erinevus (95% usaldusvahemik) ivakaftoori ja platseebo rühma vahel oli 10,7% (7,3; 14,1) (*P* < 0,0001).

Ivakaftoori toime uuringu 770-111 üldises populatsioonis (sealhulgas teisest tulemusnäitajate osas: kehamassiindeksi absoluutne muutus 8. nädalaks ja CFQ-R respiratoorse osa skoori absoluutne muutus 8. ravinädalaks) ja iga mutatsiooni korral (higi kloriidisisalduse ja eeldatava FEV₁ protsendi absoluutsed muutused 8. nädalaks) on esitatud tabelis 7. Kliiniliste (eeldatava FEV₁ protsent) ja farmakodünaamiliste (higi kloriidisisaldus) ravivastuste põhjal ivakaftoorile ei olnud efektiivsust *G970R*-mutatsiooniga patsientidel võimalik tõestada.

Tabel 7. Ivakaftoori toime efektiivsuse muutujatele üldises populatsioonis ja iga CFTR-geenimutatsiooni korral

FEV ₁ protsendi eeldatavast absoluutne muutus	Kehamassi indeks (kg/m ²)	CFQ-R respiratoorse osa skoor (punktides)
8. nädalaks	8. nädalaks	8. nädalaks
Kõik patsiendid (n = 39) Tulemused esitatud keskmise (95% usaldusvahemik) muutusena ravieelsega võrreldes ivakaftoori vs platseeboga ravitud patsientidel:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Mutatsiooni tüübi järgi rühmitatud patsiendid (n) Tulemused esitatud keskmise (minimaalne, maksimaalne) muutusena 8. nädalaks ravieelsega võrreldes ivakaftooriga ravitud patsientidel*:		
Mutatsioon (n)	Higi kloriidisisalduse absoluutne muutus (mmol/l)	Eeldatava FEV ₁ protsendi absoluutne muutus (protsendipunktides)
	8. nädalal	8. nädalal
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71; -54)	5 (-3; 13)

* Mutatsioonide väikese arvu tõttu statistilist analüüsi ei tehtud.

[†] Ühe *G551S*-mutatsiooniga patsiendi tulemus 8. nädala andmetega.

^{††} Higi kloriidisisalduse absoluutse muutuse analüüsis n = 3.

[#] Põhjustab splaiissingudefekti, mille tagajärjel raku pinnal CFTR-valk puudub või seda on vähe.

Uuringu 770-111 II osas oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus pärast 16-nädalast (I osas ivakaftoori/platseebo ravijärjestusse randomiseeritud patsiendid) pidevat ravi ivakaftooriga 10,4% (13,2%). Järelkontrolli visiidil 4 nädala möödumisel ivakaftoori annustamise lõpetamisest oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus II osa 16. nädalaga võrreldes -5,9% (9,4%). Platseebo/ivakaftoori ravijärjestusse randomiseeritud patsientidel oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) täiendav muutus 3,3% (9,3%) pärast täiendavat 16-nädalast ravi ivakaftooriga. Järelkontrolli visiidil 4 nädala möödumisel ivakaftoori annustamise lõpetamisest oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmine (standardhälve) absoluutne muutus II osa 16. nädalaga võrreldes -7,4% (5,5%).

Uuring 770-104: uuring tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel oli CFTR-geenis mutatsioon F508del

Uuring 770-104 (A-osa) oli 16-nädalane, 4:1 randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga, paralleelrühmaga II faasi uuring, kus 140 tsüstilise fibroosiga patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad ja CFTR-geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed ning kellel oli FEV₁ ≥ 40% eeldatavast, said platseebot või ivakaftoori annuses 150 mg iga 12 tunni järel.

Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine absoluutne muutus ravieelselt tasemelt kuni 16. nädalani (efektiivsuse esmane tulemusnäitaja) oli ivakaftoori rühmas 1,5 protsendipunkti ja platseeborühmas -0,2 protsendipunkti. Erinevus ivakaftoori ja platseebo kasutamisel oli 1,7 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: -0,6; 4,1); see ei olnud statistiliselt oluline (*P* = 0,15).

Uuring 770-105: avatud jätku-uuring

Uuringus 770-105 viidi uuringutes 770-102 ja 770-103 platseeboravi lõpetanud patsiendid üle ivakaftoori kasutamisele ja ivakaftooriga ravitud patsientidel jätkati selle kasutamist vähemalt 96 nädala vältel, s.t platseebo/ivakaftoori rühma patsientidel oli ivakaftoorravi kestus vähemalt 96 nädalat ja ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientidel vähemalt 144 nädalat.

Uuringust 770-102 viidi uuringusse 770-105 üle 144 patsienti, neist 67 platseebo/ivakaftoori rühmast ja 77 ivakaftoori/ivakaftoori rühmast. Uuringust 770-103 viidi uuringusse 770-105 üle 48 patsienti, neist 22 platseebo/ivakaftoori rühmast ja 26 ivakaftoori/ivakaftoori rühmast.

Tabelis 8 on esitatud mõlema patsientide rühma tulemused eeldatava FEV₁ protsendi keskmise (standardhälve) absoluutse muutuse osas. Platseebo/ivakaftoori rühma patsientide ravieelne eeldatava FEV₁ protsent on uuringust 770-105 ja ivakaftoori/ivakaftoori rühma ravieelne väärtus on uuringutest 770-102 ja 770-103.

Tabel 8. Ivakaftoori toime eeldatava FEV₁ protsendile uuringus 770-105

Algne uuring ja ravirühm	Ivakaftoorravi kestus (nädalates)	Eeldatava FEV ₁ protsendi absoluutne muutus ravieelse tasemega võrreldes (protsendipunktides)	
		n	Keskmine (standardhälve)
Uuring 770-102			
Ivakaftoor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Platseebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Uuring 770-103			
Ivakaftoor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Platseebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Ravi toimus pimendatud, kontrollitud, 48-nädalase III faasi uuringu käigus.

[†] Muutus eelmise uuringu ravieelse tasemega võrreldes pärast 48-nädalast platseeboravi.

Uuringust 770-102 üle tulnud ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientide (n = 72) eeldatava FEV₁ protsendi keskmise (standardhälve) absoluutse muutuse võrdlemisel uuringu 770-105 ravieelse tasemega oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmise (standardhälve) absoluutne muutus 0,0% (9,05), kuid uuringust 770-103 üle tulnud ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientidel (n = 25) oli see muutus 0,6% (9,1). See näitab, et ivakaftoori/ivakaftoori rühma patsientidel püsis eeldatava FEV₁ protsendi algse uuringu 48. nädalal täheldatud paranemine (0-päevast 48. nädalani) 144. nädalani. Uuringus 770-105 täiendavat paranemist (48. nädalast 144. nädalani) ei toimunud.

Uuringus 770-102 platseebo/ivakaftoori rühmas olnud patsientidel oli pulmonaalsete ägenemiste sagedus aastas suurem algses uuringus, mil patsiendid kasutasid platseebot (1,34 nähtu aastas), võrreldes sellele järgnenud uuringuga 770-105, mil patsiendid viidi üle ivakaftoori kasutamisele (1. päevast kuni 48. nädalani 0,48 juhtu aastas ja 48....96. nädalal 0,67 juhtu aastas). Uuringu 770-102 ivakaftoori/ivakaftoori rühmas olnud patsientidel oli pulmonaalsete ägenemiste sagedus aastas 1. päevast kuni 48. nädalani ivakaftoorravi ajal 0,57 juhtu aastas. Pärast uuringusse 770-105 ületoomist oli pulmonaalsete ägenemiste sagedus aastas 1. päevast kuni 48. nädalani 0,91 juhtu aastas ja 48....96. nädalal 0,77 juhtu aastas.

Uuringust 770-103 ületoodud patsientidel oli juhtude arv üldjuhul väike.

Uuring 770-110: uuring tsüstilise fibroosiga patsientidega, kellel oli CFTR-geeni mutatsioon R117H

Uuringus 770-110 hinnati 69 patsienti, kes olid 6-aastased või vanemad; 53 (76,8%) patsiendil oli teises alleelis mutatsioon *F508del*. Kinnitust leidnud *R117H* polü-T variandid olid 38 patsiendil *5T* ja 16 patsiendil *7T*. Ravielne keskmine eeldatav FEV₁ oli 73% (vahemik: 32,5% kuni 105,5%) ja keskmine vanus 31 aastat (vahemik: 6 kuni 68 aastat). Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine absoluutne muutus ravieelse tasemega võrreldes 24. nädalaks (esmane efektiivsuse tulemusnäitaja) oli ivakaftoori rühmas 2,57 protsendipunkti ja platseeborühmas 0,46 protsendipunkti. Ivakaftoorravi hinnanguline erinevus platseeboga võrreldes oli 2,1 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: -1,1; 5,4).

18-aastaste ja vanemate patsientide kohta (26 patsienti platseeborühmas ja 24 patsienti ivakaftoori rühmas) viidi läbi eelnevalt kavandatud alarühma analüüs. Ivakaftooriga ravimise tulemusel saavutati eeldatava FEV₁ protsendi keskmine absoluutne muutus 24. nädalaks ivakaftoori rühmas 4,5 protsendipunkti võrreldes -0,46 protsendipunktiga platseeborühmas. Hinnanguline ivakaftoorravi erinevus võrreldes platseeboga oli 5,0 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 1,1; 8,8).

Kinnitust leidnud geneetilise variandiga *R117H-5T* patsientide alarühma analüüsis oli eeldatava FEV₁ protsendi keskmise absoluutse muutuse erinevus 24. nädalaks ravieelsega võrreldes ivakaftoori rühma ja platseeborühma vahel 5,3% (95% usaldusvahemik: 1,3; 9,3). Kinnitust leidnud geneetilise variandiga *R117H-7T* patsientidel oli ivakaftoorravi erinevus platseeboga võrreldes 0,2% (95% usaldusvahemik: -8,1; 8,5).

Teiseste efektiivsuse muutujate osas raviviiside vahelisi erinevusi ivakaftoori ja platseeborühma vahel KMI absoluutsetes muutustes ravieelsega võrreldes 24. ravinädalaks või ajas kopsuhaiguse esmakordse ägenemiseni ei täheldatud. Raviviiside vahelisi erinevusi täheldati CFQ-R respiratoorse valdkonna skoori absoluutsetes muutustes 24. nädalaks (ivakaftoorravi erinevus platseeboga võrreldes oli 8,4 [95% usaldusvahemik: 2,2; 14,6] punkti) ja high kloriidisisalduse keskmise muutuse osas ravieelsega võrreldes (vt „Farmakodünaamilised toimed”).

Uuring 770-108: uuring tsüstilise fibroosiga lastel vanuses 2 kuni vähem kui 6 aastat, kellel oli G551D või mõni teine väravamutatsioon

Ivakaftoori farmakokineetilist profiili, ohutust ja efektiivsust tsüstilise fibroosiga 34 patsiendil vanuses 2 kuni vähem kui 6 aastat, kellel oli *CFTR*-geeni mutatsioon *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* või *S549R*, hinnati 24-nädalases kontrollrühmata uuringus ivakaftooriga (patsientidel kehakaaluga alla 14 kg kasutati 50 mg ivakaftoori ja patsientidel kehakaaluga 14 kg või rohkem kasutati 75 mg ivakaftoori). Ivakaftoori manustati suu kaudu iga 12 tunni järel koos rasva sisaldava toiduga lisaks neile määratud tsüstilise fibroosi ravile.

Uuringus 770-108 olid patsiendid vanuses 2 kuni vähem kui 6 aastat (keskmine vanus 3 aastat). 26 patsiendil 34 kaasatud patsiendist (76,5%) oli *CFTR*-genotüüp *G551D/F508del* ja ainult 2 patsiendil mitte-*G551D* mutatsioon (*S549N*). Ravielselt oli keskmine (standardhälve) high kloriidisisaldus ($n = 25$) 97,88 mmol/l (14,00). Väljaheite keskmine (standardhälve) elastaas-1 väärtus ravielselt ($n = 27$) oli 28 µg/g (95).

Ohutuse esmast tulemusnäitajat hinnati 24. nädalal (vt lõik 4.8). Teiseste ja uurimuslike efektiivsuse tulemusnäitajatena hinnati high kloriidisisalduse absoluutset muutust algtasemega võrreldes 24. ravinädalaks, kehakaalu, kehamassiindeksi (KMI) ja kehahoiaku (kehakaalu, KMI ja kehahoiaku z-skooride põhjal) absoluutset muutust 24. ravinädalaks algtasemega võrreldes, ning pankrease funktsiooni näitajaid, näiteks väljaheite elastaas-1. Eeldatava FEV₁ protsendi andmed (uurimuslik tulemusnäitaja) olid saadaval 50 mg ivakaftoori rühmas 3 patsiendi ja 75 mg annuse rühmas 17 patsiendi kohta.

KMI keskmine üldine (mõlema ivakaftoori annuse rühmas kokku) absoluutne muutus algtasemega võrreldes 24. nädalaks oli 0,32 kg/m² (0,54) ja KMI-d vanuse kohta arvestava z-skoori keskmine üldine (standardhälve) muutus oli 0,37 (0,42). Kehahoiakut vanuse kohta arvestava z-skoori keskmine (standardhälve) üldine muutus oli -0,01 (0,33). Väljaheite elastaas-1 ($n = 27$) keskmine üldine

(standardhälve) muutus algtasemega võrreldes oli 99,8 µg/g (138,4). 6 patsiendil, kellel olid algsed tasemed alla 200 µg/g, saavutati 24. nädalaks tase ≥ 200 µg/g. Eeldatava FEV₁ protsendi keskmine üldine (standardhälve) muutus algtasemega võrreldes 24. nädalaks (uurimuslik tulemusnäitaja) oli 1,8 (17,81).

Uuring 770-124: uuring alla 24 kuu vanustel tsüstilise fibroosiga lastel

Ivakaftoori farmakokineetikat ja ohutust tsüstilise fibroosiga patsientidel vanuses 1 kuu kuni alla 24 kuu hinnati 24-nädalases (üksnes B-osa) avatud, ühe ravirühmaga uuringus, kuhu kaasati 19 patsienti vanuses 12 kuud kuni alla 4 kuu (keskmine ravieelne vanus 15,2 kuud), 11 patsienti vanuses 6 kuud kuni alla 12 kuu, 6 patsienti vanuses 4 kuud kuni alla 6 kuu ning (A-/B-osa) 7 patsienti vanuses 1 kuu kuni alla 4 kuu, kes said raviks ivakaftoori olenevalt nende vanusest ja kehakaalust. Igas kohordis oli keskmine ravieelne vanus vastavalt 15,2 kuud, 9,0 kuud, 4,5 kuud ja 1,9 kuud.

B-osa ja A-/B-osa esmane tulemusnäitaja oli kuni 24. nädalani hinnatav ohutus. Teisesed tulemusnäitajad olid farmakokineetika ja high kloriidisisalduse absoluutne muutus algtasemega võrreldes 24. nädalaks (vt „Farmakodünaamilised toimed“). Kolmandajärgulised tulemusnäitajad olid efektiivsuse näidud (nagu väljaheite elastaas-1) ja kasvu parameetrid.

1 kuu kuni vähem kui 24 kuu vanuste patsientide kohta, kelle nii ravieelsed kui ka 24. nädala väärtused olid kättesaadavad, on keskmise (standardhälve) vanusele vastava kehakaalu, vanusele vastava pikkuse ja ravieelse kehakaalu ja pikkuse z-skoorid esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Ivakaftoori toime kasvu parameetritele 1 kuu kuni alla 24 kuu vanustel patsientidel, kelle kohta olid ravieelsed ja 24. nädala väärtused kättesaadavad

Parameeter	Patsientide arv	Ravieelne		Absoluutne muutus 24. nädalaks	
		Keskmine (standard-hälve)	Mediaan (min, max)	Keskmine (standard-hälve)	Mediaan (min, max)
Vanusele vastava kehakaalu z-skoor	41	0,00 (0,94)	0,07 [-1,93; 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [-0,54; 2,66]
Vanusele vastava pikkuse z-skoor	40	-0,03 (1,11)	-0,03 [-1,99; 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [-1,81; 3,38]
Kehakaalu ja pikkuse z-skoor	40	0,07 (1,02)	0,14 [-1,72; 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [-2,04; 2,22]

24 patsiendist vanuses 1 kuu kuni alla 24 kuu, kellel oli ravieelne pankrease puudulikkus (määratletud kui väljaheite elastaas-1 < 200 µg/g), oli 14 patsiendil väljaheite elastaas-1 sisaldus 24. nädalal kõrgem kui 200 µg/g. B-osa ja A-/B-osa üldises populatsioonis määratud ravieelne mediaanne (minimaalne; maksimaalne) väljaheite elastaas-1 sisaldus oli 55,5 (7,5; 500,0). Väljaheite elastaas-1 ravieelsete (n = 40) sisalduste mediaanne (minimaalne; maksimaalne) absoluutne muutus 24. nädalaks (n = 33) oli 126,0 (-23,0; 423,5).

Ivakaftoor kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga

Ivakaftoori kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutamise efektiivsust ja ohutust tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel hinnati kolmes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga (*F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed patsiendid ja minimaalse funktsiooniga mutatsioon teises alleelis, n = 403) ja aktiivse kontrollrühmaga (*F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed patsiendid, n = 107, või *F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed patsiendid värvafunktsiooni või CFTR-i jääkaktiivsusega teises alleelis, n = 258) uuringus kestusega vastavalt 24, 4 ja 8 nädalat. Kõigis uuringutes osalenud patsiendid vastasid pikaajalistesse avatud, üleminekuga jätku-uuringutesse (uuring 445-105 või uuring 445-110) kaasamise tingimustele. Täiendavaid andmeid vt ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori ravimi omaduste kokkuvõttest.

Lapsed

Ivakaftoori kombinatsioonravi ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga

Farmakokineetikat ja ohutust uuriti vastavalt kahes 24-nädalases avatud uuringus (uuring 445-106 ja uuring 445-111) patsientidel vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta ($n = 66$) ja 2 aastat kuni alla 6 aasta ($n = 75$), kellel oli vähemalt üks *F508del* mutatsioon. Täiendavaid andmeid on esitatud ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori ravimi omaduste kokkuvõttes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ivakaftoori farmakokineetika tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel on sarnane.

Pärast ühekordse 150 mg annuse suukaudset manustamist täis kõhuga tervetele vabatahtlikele olid keskmised ($\pm$ standardhälve) AUC ja $C_{\max}$ vastavalt 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Pärast annustamist iga 12 tunni järel saavutati ivakaftoori tasakaalukontsentratsioonid vereplasmas 3. kuni 5. päevaks, korduval manustamisel olid kontsentratsioonid 2,2 kuni 2,9 korda suuremad.

Imendumine

Pärast ivakaftoori korduvate suukaudsete annuste manustamist suurenes ivakaftoori kontsentratsioon üldiselt annuse suurenedes 25 mg-lt iga 12 tunni järel 450 mg-ni iga 12 tunni järel. Manustamisel koos rasva sisaldava toiduga suurenes ivakaftoori kontsentratsioon ligikaudu 2,5- kuni 4-kordselt. Koos tesakaftoori ja eleksakaftooriga manustamisel oli AUC suurenemine sarnane (vastavalt ligikaudu 3-kordselt ja 2,5- kuni 4-kordselt). Seega tuleb monoteraapiana või kombinatsioonravis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutatavat ivakaftoori manustada rasva sisaldava toiduga. $t_{\max}$ -i mediaan (vahemik) täis kõhuga on ligikaudu 4,0 (3,0; 6,0) tundi.

Ivakaftoori graanulitel (2×75 mg kotikesed) oli nende manustamisel tervetele täiskasvanud uuringus osalejatele koos rasva sisaldava toiduga 150 mg tabletiga sarnane biosaadavus. Graanulite geomeetriline vähimruutude keskmine suhe (90% usaldusvahemik) tablettidega võrreldes oli $\text{AUC}_{0-\infty}$ puhul 0,951 (0,839; 1,08) ja $C_{\max}$ -i puhul 0,918 (0,750; 1,12). Toidu mõju ivakaftoori imendumisele on mõlema ravimvormi, s.t tablettide ja graanulite puhul sarnane.

Jaotumine

Ivakaftoor seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige alfa-1-happelise glükoproteiini ja albumiiniga. Ivakaftoor ei seonu inimese vere punalibledega. Pärast 150 mg ivakaftoori suukaudset manustamist iga 12 tunni järel 7 päeva jooksul täis kõhuga tervetele vabatahtlikele oli keskmine ($\pm$ standardhälve) näiline jaotusruumala 353 l (122).

Biotransformatsioon

Ivakaftoor metaboliseerub inimestel ulatuslikult. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerub ivakaftoor eelkõige CYP3A kaudu. Ivakaftoori kaks põhilist metaboliiti inimestel on M1 ja M6. M1 toime moodustab ligikaudu 1/6 ivakaftoori toimest ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M6 toime moodustab vähem kui 1/50 ivakaftoori toimest ja seda farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta.

CYP3A4*22 heterosügootse genotüübi mõju ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori kontsentratsioonile vastab nõrga CYP3A4 inhibiitori samaaegse manustamise mõjule, mis ei ole kliiniliselt oluline. Ivakaftoori, tesakaftoori või eleksakaftoori annuse kohandamist vajalikuks ei peeta. Toime CYP3A4*22 homosügootse genotüübiga patsientidele on eeldatavalt tugevam. Nende patsientide kohta siiski andmed puuduvad.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele eritus enamuse ivakaftoorist (87,8%) metaboliitidena väljaheitega. Põhilised metaboliidid M1 ja M6 moodustavad ligikaudu 65% kogu eritunud annusest, sellest 22% M1 ja 43% M6. Ivakaftoori eritus vähesel määral muutumatu lähteainena uriini kaudu. Eliminatsiooni näiv lõplik poolväärtusaeg oli pärast ühekordse annuse manustamist täis kõhuga ligikaudu 12 tundi. Ivakaftoori kliirens (CL/F) tervetel uuringus osalejatel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel oli sarnane. Ühekordse 150 mg annuse puhul oli keskmine ($\pm$ standardhälve) CL/F tervetel uuringus osalejatel 17,3 ($\pm$ 8,4) l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ivakaftoori farmakokineetika on üldjuhul lineaarne annuste 25 mg kuni 250 mg juures, ning ajast sõltumatu.

Patsientide erirühmad

Maksafunktsiooni kahjustus

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh' klass B, skoor 7 kuni 9) täiskasvanud patsientidel oli pärast ivakaftoori ühekordse annuse 150 mg manustamist ivakaftoori $C_{\max}$ (keskmine [$\pm$ standardhälve] 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$) sarnane samade demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega, kuid ivakaftoori $\text{AUC}_{0-\infty}$ (keskmine [$\pm$ standardhälve] 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) oli ligikaudu kaks korda suurem. Modelleerimised ivakaftoori tasakaalukontsentratsiooni prognoosimiseks näitasid, et annuse vähendamisega tasemelt 150 mg 12 tunni jooksul tasemele 150 mg üks kord ööpäevas saavutavad mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega täiskasvanud tasakaalukontsentratsiooni $C_{\min}$ -väärtused, mis on võrreldavad annusega 150 mg 12 tunni jooksul ilma maksafunktsiooni kahjustuseta täiskasvanutel.

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatel (Child-Pugh' klass B, skoor 7 kuni 9) suurenes ivakaftoori AUC ligikaudu 50% pärast ivakaftoori, tesakaftoori ja eleksakaftoori korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul.

Raske maksafunktsiooni kahjustuse (Child-Pugh' klass C, skoor 10 kuni 15) mõju ivakaftoori või selle kombinatsioonravi ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga farmakokineetikale ei ole uuritud. Neil patsientidel esineva ekspositsiooni suurenemise ulatus ei ole teada, kuid eeldatavalt on see suurem kui mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel täheldatav.

Juhiseid sobivaks kasutamiseks ja annuse muutmiseks vt tabelist 3 lõigus 4.2.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidega ei ole ivakaftoori farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Farmakokineetilises uuringus eritusid ivakaftoor ja selle metaboliidid minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus ainult 6,6% kogu radioaktiivsusest). Ivakaftoori eritus uriiniga vähesel määral muutumatu lähteainena (pärast ühekordset suukaudset annust 500 mg vähem kui 0,01%).

Kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustuse korral ei soovitata annuse kohandamist. Ivakaftoori manustamisel raske neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 30 ml/min või vähem) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele on soovitatav siiski olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei omanud rass kliiniliselt olulist mõju valge rassi ($n = 379$) ja mitte-valge rassi ($n = 29$) patsientidel täheldatavale ivakaftoori farmakokineetikale.

Sugu

Ivakaftoori farmakokineetilised parameetrid on meestel ja naistel sarnased.

Eakad

Ivakaftoori monoterapia kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud piisavalt 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et selgitada välja, kas farmakokineetilised parameetrid sarnanevad noorematel täiskasvanutel täheldavatega või mitte.

Lapsed

Kompartmentanalüüsiga II ja III faasi uuringutes täheldatud ivakaftoori kontsentratsioonide põhjal kindlaksmääratud ivakaftoori eeldatav ekspositsioon on esitatud tabelis 10 vanuserühmade järgi.

Tabel 10. Ivakaftoori keskmine (standardhälve) ekspositsioon vanuserühmade järgi

Vanuserühm	Annus	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0–12 h, ss} (µg·h/ml)
1 kuu kuni alla 2 kuu (≥ 3 kg)*	13,4 mg iga 24 tunni järel	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
2 kuud kuni alla 4 kuu (≥ 3 kg)*	13,4 mg iga 12 tunni järel	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
4 kuud kuni alla 6 kuu (≥ 5 kg)*	25 mg iga 12 tunni järel	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 kuud kuni alla 12 kuu (≥ 5 kg kuni < 7 kg) [‡]	25 mg iga 12 tunni järel	0,336	5,41
6 kuud kuni alla 12 kuu (7 kg kuni < 14 kg)	50 mg iga 12 tunni järel	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 kuud kuni alla 24 kuu (7 kg kuni < 14 kg)	50 mg iga 12 tunni järel	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 kuud kuni alla 24 kuu (≥ 14 kg kuni < 25 kg)	75 mg iga 12 tunni järel	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2 kuni 5 aastat (< 14 kg)	50 mg iga 12 tunni järel	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2 kuni 5 aastat (≥ 14 kg kuni < 25 kg)	75 mg iga 12 tunni järel	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6 kuni 11 aastat (≥ 14 kg kuni < 25 kg) [§]	75 mg iga 12 tunni järel	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6 kuni 11 aastat (≥ 25 kg) [§]	150 mg iga 12 tunni järel	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12 kuni 17 aastat	150 mg iga 12 tunni järel	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Täiskasvanud (≥ 18 aastat)	150 mg iga 12 tunni järel	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* 1 kuu kuni alla 6 kuu vanuste patsientide gestatsioonivanus oli ≥ 37 nädalat.

[†] 1 kuni vähem kui 4 kuu vanuste patsientide ekspositsioonid on prognoositud füsioloogiapõhise farmakokineetilise mudeli simulatsioonide põhjal vastava vanuserühma andmeid kasutades.

[‡] Väärtused ühe patsiendi andmete põhjal; standardhälvet ei esitatud.

[§] 6- kuni 11-aastaste ekspositsioonid on prognoositud populatsiooni farmakokineetilise mudeli simulatsioonide põhjal vastava vanuserühma andmeid kasutades.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Tiinus ja fertiilsus

Ivakaftoori seostati seemnepõiekestest kaalu vähenemise, üldise viljakusindeksi ja ravi saanud isasloomadega paaritatud emaste tiinuste arvu vähenemisega ning kollaskehade arvu ja implantatsioonikohtade märkimisväärse vähenemisega, millega kaasnes pesakonna keskmise suuruse vähenemine ja ravi saanud emasloomade elujõuliste embrüote keskmise arvu vähenemine pesakonna kohta. Fertiilsust puudutavate leidude puhul määratud täheldatava kahjuliku toimet annus (NOAEL) annab ekspositsioonitaseme, mis on täiskasvanud inimestel maksimaalse soovitatava annuse kasutamisega kaasnevast ivakaftoori ja selle metaboliitide süsteemsest ekspositsioonist ligikaudu 4 korda suurem, kui ivakaftoori manustatakse monoteraapiana. Tiinetel rottidel ja küülikutel täheldati ivakaftoori edasikandumist platsenta kaudu.

Peri- ja postnataalne areng

Ivakaftoor vähendas elulemuse ja laktatsiooni indekseid ning põhjustas järglaste kehakaalu vähenemist. Järglaste elujõulisust ja arengut puudutavates hindamistes leitud NOAEL annab ivakaftoori ja selle metaboliitide ekspositsioonitaseme, mis on täiskasvanud inimestel maksimaalses soovitatavas annuses ivakaftoori monoteraapia kasutamisega kaasnevast süsteemsest ekspositsioonist ligikaudu 3 korda suurem.

Noorloomade uuringud

Noortel rottidel, kellele manustati 7. kuni 35. sünnijärgsel päeval ivakaftoori monoteraapiat annustes, millest tulenev ekspositsioon on 0,22-kordne maksimaalsest inimestele soovitatavast annusest tulenev ekspositsioon (lähtudes süsteemsest kokkupuutest ivakaftoori ja selle metaboliitidega), täheldati kaed. Tiinete rottide ivakaftooriga ravimisel 7...17. tiinusepäeval loodetel seda leidu ei täheldatud, samuti mitte rottide järglastel, kes puutusid ivakaftooriga kokku piima kaudu kuni 20. sünnijärgse päevani, 7-nädalastel rottidel ega 3,5...5-kuulistel koertel, kes said ravi ivakaftooriga. Nende leidude võimalik asjakohasus inimese puhul ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

kolloidne veevaba ränidioksiid
naatriumkroskarmelloos
hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
laktoosmonohüdraat
magneesiumstearaat
mannitool
sukraloos
naatriumlaurüülsulfaat (E487)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Pärast segamist püsib segu tõestatud stabiilsena ühe tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kahesuunaliselt orienteeritud polüetüleentereftalaadist/fooliumist/polüetüleenist (BOPET/PE/foolium/PE) kotike.

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses, Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses, Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses ja Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses

Pakendis on 56 kotikest (sisaldab 4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest).

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses, Kalydeco 59,5 mg graanulid kotikeses ja Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses

Pakendis on 28 kotikest (sisaldab 4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 7 kotikest).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/003
EU/1/12/782/004
EU/1/12/782/006
EU/1/12/782/008
EU/1/12/782/009
EU/1/12/782/010
EU/1/12/782/011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. juuli 2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ühendkuningriik

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRI KARP – 56 TABLETIGA PAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Tablette mitte purustada, närida ega lahustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kalydeco 150 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID – 56 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 150 mg tabletid
ivacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex Pharmaceuticals

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRTASKUTE KARP – 28 TABLETIGA PAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Tablette mitte purustada, närida ega lahustada.

Sulgemiseks sisestage lapats alla

Avage

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kalydeco 150 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTERTASKU – 28 TABLETIGA PAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks Kalydeco tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Tablette mitte purustada, närida ega lahustada.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID – 28 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 150 mg tabletid
ivacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTERPAKENDI KARP – 28 TABLETIGA PAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Tablette mitte purustada, närida ega lahustada.

Sulgemiseks sisestage lapats alla

Avage

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kalydeco 75 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKEND – 28 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.

Võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Tablette mitte purustada, närida ega lahustada.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID – 28 TABLETIGA PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 75 mg tabletid
ivacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Võtta koos rasva sisaldava toiduga.

Tablette mitte purustada, närida ega lahustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kalydeco 150 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum
1 kuni alla 2 kuu vanustele patsientidele

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 13,4 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

28 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 7 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/010

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kalydeco 13,4 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KOTIKESE VOLDIKPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 13,4 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

7 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/010

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kalydeco 13,4 mg graanulid
ivacaftorum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Vertex Pharmaceuticals

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum
2 kuni alla 4 kuu vanustele patsientidele

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 13,4 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

56 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kalydeco 13,4 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 13,4 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

Hommik

Õhtu

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKकिनUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/011

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kalydeco 13,4 mg graanulid
ivacaftorum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Vertex Pharmaceuticals

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 25 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

56 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kalydeco 25 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 25 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

Hommik

Õhtu

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/006

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kalydeco 25 mg graanulid
ivacaftorum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Vertex Pharmaceuticals

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 50 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

56 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kalydeco 50 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE VOLDIKPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 50 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

Hommik

Õhtu

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/003

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kalydeco 50 mg graanulid
ivacaftorum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Vertex Pharmaceuticals

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 59,5 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 59,5 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

28 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 7 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kalydeco 59,5 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KOTIKESE VOLDIKPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kalydeco 59,5 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 59,5 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

7 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/008

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kalydeco 59,5 mg graanulid
ivacaftorum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Vertex Pharmaceuticals

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

56 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Kalydeco 75 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KOTIKESE VOLDIKPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

14 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

Hommik

Õhtu

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/004

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kalydeco 75 mg graanulid
ivacaftorum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Vertex Pharmaceuticals

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTIKESE KARP – 28 TK

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

28 kotikest

4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 7 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Avamiseks tõstke siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Kalydeco 75 mg graanulid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KOTIKESE VOLDIKPAKEND – 7 TK****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses
ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks graanulite kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.

Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Graanulid kotikeses

7 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Kasutusjuhised

Segage kogu kotikese sisu 5 ml vanusega sobiva pehme toidu või vedelikuga, mis on toatemperatuuril või madalamal temperatuuril, ning tarvitage see täielikult ära.

Kasutage ühe tunni jooksul pärast segamist, vahetult enne või pärast rasva sisaldava eine või suupiste söömist.

Enne uue voldikpakendiga alustamist kasutage alati kõigi 7 päeva annused ära.

E T K N R L P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/782/009

13. PARTII NUMBER

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKESED – 28 TK

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kalydeco 75 mg graanulid
ivacaftorum
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

Vertex Pharmaceuticals

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid ivakaftoor (*ivacaftorum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kalydeco ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kalydeco võtmist
3. Kuidas Kalydecot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kalydecot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kalydeco ja milleks seda kasutatakse

Kalydeco sisaldab toimeainena ivakaftoori. Ivakaftoor avaldab toimet tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (CFTR) tasandil; see on valk, mis moodustab rakupinnal kanali, mille kaudu osakesed, näiteks kloriidid, võivad liikuda rakku ja rakust välja. *CFTR*-geeni mutatsioonide tõttu (vt allpool) kloriidide liikumine tsüstilise fibroosi korral väheneb. Ivakaftoor aitab teataval ebanormaalsel *CFTR*-valkul sagedamini avaneda, et parandada kloriidide liikumist rakku ja rakust välja.

Kalydeco tabletid on näidustatud:

- Monoteraapiana tsüstilise fibroosi raviks 6-aastastel ja vanematel 25 kg või rohkem kaaluvatel patsientidel, kellel on mutatsioon *R117H CFTR* või *CFTR*-geenis üks järgmistest värvamutatsioonidest: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* või *S549R*.
- Kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftoori tablettidega 6-aastaste ja vanemate patsientide raviks, kellel on tsüstiline fibroos ja *CFTR*-geeni kaks *F508del* mutatsiooni (kes on homosügootsed *F508del* mutatsiooni suhtes) või kellel on *F508del* mutatsioon ja teatud teised mutatsioonid, mille tõttu on vähenenud *CFTR*-valgu funktsioon või hulk (kes on heterosügootsed *F508del* mutatsiooni suhtes mutatsiooni jääkfunktsiooniga (RF)). Kui teile on määratud Kalydeco võtmine koos tesakaftoori/ivakaftooriga, lugege selle pakendi infolehte. See sisaldab tähtsat teavet selle kohta, kuidas neid kaht ravimit võtta.
- Kombinatsioonravis koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori tablettidega 6-aastaste ja vanemate tsüstilise fibroosiga patsientide raviks, kellel on *CFTR*-geenis vähemalt üks *F508del*-mutatsioon. Kui teile on välja kirjutatud Kalydeco võtmiseks koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga, lugege selle pakendi infolehte. See sisaldab olulist teavet nende kahe ravimi võtmise kohta.

2. Mida on vaja teada enne Kalydeco võtmist

Kalydecot ei tohi võtta

- kui olete ivakaftoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kalydeco võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on varem esinenud maksatalitluse häireid. Arst võib pidada vajalikuks annust kohandada.
- Mõnel Kalydeco kasutajal (ainsa ravimina või kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga) on esinenud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres. Öelge oma arstile kohe, kui teil on mõni neist sümptomitest, mis võib olla maksahäirete näht:
 - valu või ebamugavustunne kõhu parema ülaosa piirkonnas;
 - naha või silmavalgete kollaseks muutumine;
 - isutus;
 - iiveldus või oksendamine;
 - tume uriin.
- Enne ravi ja ravi ajal, eriti esimesel aastal ja eriti, kui teie vereproovis on varem esinenud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, teeb arst teile vereanalüüse maksa kontrollimiseks.
- Kalydeco võtmise ajal peamiselt kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga on patsientidel esinenud depressiooni (sealhulgas enesetapumõtteid ja -käitumist), mis tavaliselt algab ravi esimese kolme kuu jooksul. Öelge kohe arstile, kui teil (või kellelgi, kes seda ravimit võtab) tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest: kurb või muutunud meeleolu, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne või enesevigastamise või enesetapu mõtted, mis võivad olla depressiooni nähud.
- Pidage nõu oma arstiga, kui teil esineb või on varem esinenud neerutalitluse häireid.
- Kalydecot ei soovitata kasutada, kui teile on tehtud elundisiirdamine.
- Kui kasutate hormonaalset rasestumisvastast vahendit, pidage nõu oma arstiga – näiteks rasestumisvastaseid tablette kasutavad naised. See võib tähendada, et teil tekib Kalydeco kasutamisel kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga tõenäolisemalt lööve.
- Mõnel Kalydecoga (ainsa ravimina või kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga või ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga) ravi saanud lapsel ja noorukil on esinenud silmaläätse häiret (kaed), mis nägemist ei mõjutanud. Arst võib teha enne ravi ja ravi ajal silmade uuringuid.
- Kalydecot tohib kasutada vaid nendel patsientidel, kellel on *CFTR*-geenis vähemalt üks lõigus 1 (Mis ravim on Kalydeco ja milleks seda kasutatakse) loetletud mutatsioon.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 1 kuu vanustele lastele, sest ivakaftoori ohutus ja efektiivsus neil lastel ei ole teada.

Ärge andke seda ravimit kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga alla 6-aastastele lastele või kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga alla 2-aastastele lastele, sest ei ole teada, kas see on nende jaoks ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Kalydeco

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Mõningad ravimid võivad mõjutada Kalydeco toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust. Öelge kindlasti oma arstile, kui kasutate ükskõik millist järgmistest ravimitest. Arst võib otsustada kohandada teie annust või määrata teile täiendavaid tervisekontrolle.

- **Seeneravimid** (kasutatakse seeninfektsioonide raviks). Sealhulgas flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool ja vorikonasool.
- **Antibiootikumid** (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks). Sealhulgas klaritromütsiin, erütromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin ja telitromütsiin.
- **Epilepsiaravimid** (kasutatakse epileptiliste krampide või epilepsiahoogude raviks). Sealhulgas karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin.
- **Taimsed ravimid**. Sealhulgas naistepuna (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressandid** (kasutatakse pärast elundisiirdamist). Sealhulgas tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus.
- **Südameglükosiidid** (kasutatakse mõningate südamehaiguste raviks). Sealhulgas digoksiin.
- **Antikoagulandid** (kasutatakse trombide tekkimise ennetamiseks). Sealhulgas varfariin.
- **Diabeediravimid**. Sealhulgas glimepiriid ja glipisiid.
- **Vererõhku alandavad ravimid**. Sealhulgas verapamiil.

Kalydeco koos toidu ja joogiga

Ravi ajal vältige gripi sisaldavaid toite ja jooke, sest need võivad suurendada Kalydeco kõrvaltoimete esinemist, suurendades ivakaftoori kontsentratsiooni teie kehas.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Võib olla parem vältida Kalydeco kasutamist raseduse ajal, kui võimalik, ning teie arst aitab teil otsustada, mis on teile ja teie lapsele kõige parem.

Ivakaftoor eritub rinnapiima. Kui kavatsete imetada, pidage enne Kalydeco võtmist nõu arstiga. Teie arst otsustab, kas soovitada teil lõpetada imetamine või lõpetada ravi ivakaftooriga. Teie arst võtab arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kalydeco võib tekitada teil pearinglust. Ärge juhtige autot või jalgratast ega kasutage masinaid, kui te tunnete pearinglust.

Kalydeco sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Kalydeco sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Kalydecot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Teie arst määrab kindlaks teile sobiva ravimi ja annuse.

Kalydeco annustamissoovitused on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Annustamissoovitused

Vanus/kehakaal	Hommikune annus	Õhtune annus
Kalydeco ainsa ravimina		
6-aastased ja vanemad, ≥ 25 kg	Üks Kalydeco 150 mg tablett	Üks Kalydeco 150 mg tablett
Kalydeco kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga		
6-aastased kuni < 12 -aastased, < 30 kg	Üks 50 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori tablett	Üks Kalydeco 75 mg tablett
6-aastased kuni < 12 -aastased, ≥ 30 kg	Üks 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett	Üks Kalydeco 150 mg tablett
12-aastased ja vanemad	Üks 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori tablett	Üks Kalydeco 150 mg tablett
Kalydeco kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga		
6 kuni < 12 aastat, < 30 kg	Kaks 37,5 mg ivakaftoori/25 mg tesakaftoori/50 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 75 mg Kalydeco tablett
6 kuni < 12 aastat, ≥ 30 kg	Kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti	Üks 150 mg Kalydeco tablett
12-aastased ja vanemad	Kaks 75 mg ivakaftoori/50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori tabletti	Üks Kalydeco 150 mg tablett

Võtke hommikused ja õhtused annused ligikaudu 12-tunniste vahedega, koos rasva sisaldava toiduga.

Peate jätkama kõikide oma kasutatavate ravimite kasutamist, välja arvatud, kui teie arst annab juhised mõne ravimi kasutamine lõpetada.

Kui teil on mõõdukaid või raskeid maksa talitlushäireid, võib teie arst pidada vajalikuks vähendada teie tablettide annust, sest teie maks ei eemalda ravimit nii kiiresti kui normaalse maksafunktsiooniga inimestel.

See ravim on suukaudseks kasutamiseks.

Neelake tablett tervelt alla. Tablette mitte purustada, närida ega lahustada. Võtke Kalydeco tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Rasva sisaldavad võiga või õliga valmistatud või mune sisaldavad toidud või suupisted. Teised rasva sisaldavad toidud on:

- juust, täispiim, täispiimatooted, jogurt, šokolaad;
- liha, rasvane kala;
- avokaado, hummus, sojatooted (tofu);
- pähklid, rasva sisaldavad suupistebatoonid või joogid.

Kui te võtate Kalydecot rohkem, kui ette nähtud

Teil võivad tekkida kõrvaltoimed, sealhulgas allpool loetletud kõrvaltoimed. Sellisel juhul pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kui võimalik, võtke oma ravim ja käesolev infoleht kaasa.

Kui te unustate Kalydecot võtta

Võtke vahelejäanud annus, kui unustatud annusest on möödunud vähem kui 6 tundi. Vastasel korral oodake kuni järgmise ettenähtud annuse ajani. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Kalydeco võtmise

Võtke Kalydecot seni, kuni teie arst on teile seda soovitanud. Ärge lõpetage võtmist, kui arst pole selleks juhust andnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kõhuvalu ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres.

Maksahäirete võimalikud nähud

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ning seda on esinenud ka Kalydecot ainsa ravimina või kombinatsioonis tesakaftoori/ivakaftooriga ja ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutanud patsientidel.

Kalydecot kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga võtnud patsientidel on esinenud maksakahjustust ning maksafunktsiooni halvenemist raske maksahaigusega isikutel. Maksafunktsiooni halvenemine võib olla tõsine ja vajada siirdamist.

Maksahäirete nähud võivad olla järgmised:

- valu või ebamugavustunne paremal pool ülakõhus;
- naha või silmavalgete kollasus;
- isutus;
- iiveldus või oksendamine;
- tume uriin.

Depressioon

Selle nähud on kurb või muutunud meeleolu, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne.

Nende sümptomite korral **öelge seda kohe oma arstile.**

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- ülemiste hingamisteede infektsioon (külmetus), sealhulgas kurguvalu ja ninakinnisus;
- peavalu;
- pearinglus;
- kõhulahtisus;
- mao- või kõhuvalu;
- bakteritüüpide vaheldumine limas;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (maksa stressi nähud);

- lööve.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- eritis ninast;
- kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas;
- kohin kõrvus;
- punetus kõrvas;
- sisekõrva häire (uimasus või peapööritustunne);
- nina kõrvalurgete häired (siinuste turse);
- punetus kurgus;
- rinnanäärmes mass;
- iiveldus;
- gripp;
- vere madal suhkrusisaldus (hüpoglükeemia);
- ebanormaalne hingamine (õhupuudus või hingamisraskus);
- kõhupuhitus;
- vistrikud (akne);
- nahasügelus;
- kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine (lihaste lagunemise näht) vereanalüüsides.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- kõrv lukus;
- rinnapõletik;
- rinna suurenemine meestel;
- nibude muutused või valu;
- vilistav hingamine;
- vererõhu tõus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- maksakahjustus
- bilirubiinisalduse suurenemine (maksa vereanalüüsis)

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed on sarnased täiskasvanutel ja noorukitel täheldatutega. Kuid väikelastel esineb sagedamini maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kalydecot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, blistril ja pudeli sildil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kalydeco sisaldab

Toimeaine on ivakaftoor.

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg ivakaftoori.

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg ivakaftoori.

Teised koostisosad on:

- Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, naatriumkroskarmelloos, naatriumlaurylsulfaat (E487), kolloidne veevaba ränidioksiid ja magneesiumstearaat.
- Tableti õhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), makrogool (PEG 3350), talk, indigokarmiin alumiiniumlakk (E132) ja karnaubavaha.
- Trükitint: šellak, must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520) ja kontsentreeritud ammoniaagilahus.

Vt lõigu 2 lõpus – „Kalydeco sisaldab laktoosi ja naatriumi“.

Kuidas Kalydeco välja näeb ja pakendi sisu

Kalydeco 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helesinised kapslikujulised 12,7 mm × 6,8 mm tabletid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „V 75“ ja teine on tühi.

Turustatakse järgmiste suurustega pakendites:

- blisterpakend sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kalydeco 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helesinised kapslikujulised 16,5 mm × 8,4 mm tabletid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud „V 150“ ja teine on tühi.

Turustatakse järgmiste suurustega pakendites:

- blistertaskute pakend sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti;
- blisterpakend sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti;
- pudel sisaldab 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa
Tel: +353 (0)1 761 7299

Tootja

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ühendkuningriik

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses
Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses
Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses
Kalydeco 59,5 mg graanulid kotikeses
Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses
ivakaftoor (*ivacaftorum*)

Enne ravimi kasutamist teie lapsel lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kalydeco ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kalydeco kasutamist teie lapsel
3. Kuidas Kalydecot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kalydecot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kalydeco ja milleks seda kasutatakse

Kalydeco sisaldab toimeainena ivakaftoori. Ivakaftoor avaldab toimet tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (CFTR) tasandil; see on valk, mis moodustab rakupinnal kanali, mille kaudu osakesed, näiteks kloriidid, võivad liikuda rakku ja rakust välja. *CFTR*-geeni mutatsioonide tõttu (vt allpool) kloriidide liikumine tsüstilise fibroosi korral väheneb. Ivakaftoor aitab teataval ebanormaalsel *CFTR*-valkudel sagedamini avaneda, et parandada kloriidide liikumist rakku ja rakust välja.

Kalydeco graanulid on näidustatud:

- Monoteraapiana raviks 1 kuu vanustel ja vanematel tsüstilise fibroosiga imikutel ja lastel kehakaaluga 3 kg kuni alla 25 kg, kellel on mutatsioon *R117H CFTR* või *CFTR*-geenis üks järgmistest värvamutatsioonidest: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* või *S549R*.
- Kombinatsioonravis koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftoori graanulitega 2- kuni 6-aastaste tsüstilise fibroosiga patsientide raviks, kellel on *CFTR*-geenis vähemalt üks *F508del*-mutatsioon. Kui teile on välja kirjutatud Kalydeco võtmiseks koos ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga, lugege selle pakendi infolehte. See sisaldab olulist teavet nende kahe ravimi võtmise kohta.

2. Mida on vaja teada enne Kalydeco kasutamist teie lapsel

Kalydecot ei tohi lapsele anda

- kui teie laps on ivakaftoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma lapse arstiga, enne kui teie laps võtab Kalydecot.

- Pidage nõu oma lapse arstiga, kui teie lapsel esineb või on varem esinenud maksatalitluse häireid. Teie lapse arst võib pidada vajalikuks teie lapse annust kohandada.
- Mõnel Kalydeco (ainsa ravimina või kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga) kasutajal on esinenud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres. Öelge oma lapse arstile kohe, kui teie lapsel on mõni neist sümptomitest, mis võib olla maksahäirete näht:
 - valu või ebamugavustunne kõhu parema ülaosa piirkonnas;
 - naha või silmavalgete kollaseks muutumine;
 - isutus;
 - iiveldus või oksendamine;
 - tume uriin.
- Enne ravi ja ravi ajal, eriti esimesel aastal ja eriti, kui vereproovis on varem esinenud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, teeb teie lapse arst teie lapsele vereanalüüse maksa kontrollimiseks.
- Kalydeco võtmise ajal peamiselt kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga on patsientidel esinenud depressiooni (sealhulgas enesetapumõtteid ja -käitumist), mis tavaliselt algab ravi esimese kolme kuu jooksul. Öelge kohe arstile, kui teil (või kellelgi, kes seda ravimit võtab) tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest: kurb või muutunud meeleolu, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne või enesevigastamise või enesetapu mõtted, mis võivad olla depressiooni nähud.
- Pidage nõu oma lapse arstiga, kui teie lapsel esineb või on varem esinenud neerutalitluse häireid.
- Kalydecot ei soovitata kasutada patsientidel, kellele on tehtud elundisiirdamine.
- Mõnel lapsel ja noorukil on ravi ajal (ainsa ravimina või kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga) esinenud silmaläätse häiret (kaed), mis nägemist ei mõjutanud. Teie lapse arst võib teha enne ravi ja ravi ajal silmade kontrolle.
- Kalydecot võib kasutada ainult sel juhul, kui teie lapsel on *CFTR*-geenis mõni lõigus 1 (Mis ravim on Kalydeco ja milleks seda kasutatakse) märgitud mutatsioon.

Teie lapse arst võib teha enne ravi ja ravi ajal silmade uuringuid.

Lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 1 kuu vanustele lastele, sest ivakaftoori ohutus ja efektiivsus neil lastel ei ole teada.

Ärge andke seda ravimit kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga alla 2-aastastele lastele, sest ei ole teada, kas see on nende jaoks ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Kalydeco

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui teie laps kasutab, on hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid. Mõningad ravimid võivad mõjutada Kalydeco toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust. Öelge kindlasti oma lapse arstile, kui teie laps kasutab ükskõik millist järgmistest ravimitest. Teie lapse arst võib otsustada kohandada teie lapse annust või määrata täiendavaid tervisekontrolle.

- **Seeneravimid** (kasutatakse seeninfektsioonide raviks). Sealhulgas flukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool ja vorikonasool.
- **Antibiootikumid** (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks). Sealhulgas klaritromütsiin, erütromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin ja telitromütsiin.
- **Epilepsiaravimid** (kasutatakse epilepsiahoogude raviks). Sealhulgas karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin.
- **Taimsed ravimid**. Sealhulgas naistepuna (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressandid** (kasutatakse pärast elundisiirdamist). Sealhulgas tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus.
- **Südameglükosiidid** (kasutatakse mõningate südamehaiguste raviks). Sealhulgas digoksiin.
- **Antikoagulandid** (kasutatakse trombid tekkimise ennetamiseks). Sealhulgas varfariin.
- **Diabeediravimid**. Sealhulgas glimepiriid ja glipisiid.
- **Vererõhku alandavad ravimid**. Sealhulgas verapamiil.

Kalydeco koos toidu ja joogiga

Ravi ajal vältige oma lapsele greipi sisaldavate toitude ja jookide andmist, sest need võivad suurendada Kalydeco kõrvaltoimete esinemist, suurendades ivakaftoori kontsentratsiooni teie lapse kehas.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kalydeco võib tekitada teie lapsel peeringlust. Kui teie lapsel on peeringlus, on soovitatav mitte lasta tal sõita jalgrattaga ega sooritada täit tähelepanu vajavaid tegevusi.

Kalydeco sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui teie lapse arst on teile öelnud, et teie laps ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist oma lapsel konsulteerima oma lapse arstiga.

Kalydeco sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

3. Kuidas Kalydecot võtta

Andke seda ravimit oma lapsele alati täpselt nii, nagu teie lapse arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arstiga.

Teie lapse arst määrab teie lapsele õige annuse. Teie laps peab jätkama kõikide oma kasutatavate ravimite kasutamist, välja arvatud, kui teie lapse arst soovib mõne ravimi kasutamise lõpetada.

Kalydeco annustamissoovitused on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Annustamissoovitused

Vanus/kehakaal	Hommikune annus	Õhtune annus
Kalydeco monoterapiaks		
1 kuu kuni alla 2 kuu, ≥ 3 kg	Üks Kalydeco kotike 13,4 mg graanulitega	Õhtust annust ei võeta
2 kuud kuni alla 4 kuu, ≥ 3 kg	Üks Kalydeco kotike 13,4 mg graanulitega	Üks Kalydeco kotike 13,4 mg graanulitega
4 kuud kuni alla 6 kuu, ≥ 5 kg	Üks Kalydeco kotike 25 mg graanulitega	Üks Kalydeco kotike 25 mg graanulitega
6 kuud ja vanemad, ≥ 5 kg kuni < 7 kg	Üks Kalydeco kotike 25 mg graanulitega	Üks Kalydeco kotike 25 mg graanulitega

Vanus/kehakaal	Hommikune annus	Õhtune annus
6 kuud ja vanemad, ≥ 7 kg kuni < 14 kg	Üks Kalydeco kotike 50 mg graanulitega	Üks Kalydeco kotike 50 mg graanulitega
6 kuud ja vanemad, ≥ 14 kg ja < 25 kg	Üks Kalydeco kotike 75 mg graanulitega	
6 kuud ja vanemad, ≥ 25 kg	Vt Kalydeco tablettide pakendi infolehest	
Kalydeco kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga		
2 aastat kuni alla 6 aasta, 10 kg kuni < 14 kg	Üks kotike 60 mg ivakaftoori /40 mg tesakaftoori/80 mg eleksakaftoori graanulitega	Üks Kalydeco kotike 59,5 mg graanulitega
2 aastat kuni alla 6 aasta, ≥ 14 kg	Üks kotike 75 mg ivakaftoori /50 mg tesakaftoori/100 mg eleksakaftoori graanulitega	Üks Kalydeco kotike 75 mg graanulitega

Andke oma lapsele hommikused ja õhtused graanulid ligikaudu 12-tunnise vahega.

Kui teie lapsel on maksa talitlushäireid, võib teie lapse arst pidada vajalikuks vähendada Kalydeco annust, sest teie lapse maks ei eemalda ravimit nii kiiresti kui normaalse maksafunktsiooniga lastel.

- **Mõõdukad maksahäired 6-kuustel või vanematel lastel:** annuse võib vähendada pooleni eeltoodud tabelis märgitud annusest, s.t ühe kotikeseni üks kord ööpäevas.
- **Rasked maksahäired 6-kuustel või vanematel lastel:** kasutamine ei ole soovitatav, kuid kui teie lapse arst otsustab, et selle ravimi kasutamine on teie lapsele vajalik, tuleb (eeltoodud tabelis märgitud) annus vähendada ühe kotikeseni üle päeva.
- **Maksahäired 1 kuu kuni alla 6 kuu vanustel lastel:** kasutamine ei ole soovitatav.

Kalydeco on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks.

Iga kotike on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kalydeco manustamine teie lapsele:

- Hoidke graanulite kotikest käes, löikejoon ülal.
- Raputage kotikest kergelt, et sisu alla langeks.
- Rebige või lõigake kotike löikejoone kohalt lahti.
- Segage kogu graanulitega kotikese sisu 5 ml vanusele kohase pehme toidu või vedelikuga. Toit või vedelik peab olema toatemperatuuril või jahedam. Vanusele kohased pehmed toiduained või vedelikud on näiteks püreeritud puu- või köögiviljad, jogurt, õunakaste, vesi, piim, rinnapiim, imiku piimasegu või mahl.
- Manustage ravim kohe pärast segamist lapsele. Kui see ei ole võimalik, manustage see ühe tunni jooksul pärast segamist. Segu tuleb kohe täielikult ära tarbida.
- Vahetult enne või vahetult pärast annustamist tuleb lapsele anda rasva sisaldav eine või suupiste (allpool on toodud mõned näited).

Rasva sisaldavad võiga või õliga valmistatud või mune sisaldavad toidud või suupisted. Teised rasva sisaldavad toidud on:

- juust, täispiim, täispiimatooted, jogurt, rinnapiim, imiku piimasegu, šokolaad;
- liha, rasvane kala;
- avokaado, hummus, sojatooted (tofu);
- pähklid, rasva sisaldavad suupistebatoonid või joogid.

Kui teie laps võtab Kalydecot rohkem, kui ette nähtud

Teie lapsel võivad tekkida kõrvaltoimed, sealhulgas allpool loetletud kõrvaltoimed. Sellisel juhul pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kui võimalik, võtke oma lapse ravim ja käesolev infoleht kaasa.

Kui te unustate oma lapsele Kalydecot anda

Andke vahelejäanud annus, kui teie lapse unustatud annusest on möödunud vähem kui 6 tundi. Vastasel korral oodake kuni oma lapse järgmise ettenähtud annuse ajani. Ärge andke oma lapsele kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate oma lapsele Kalydeco andmise

Manustage Kalydecot oma lapsele seni, kuni teie lapse arst seda soovib. Ärge lõpetage selle kasutamist, välja arvatud, kui teie lapse arst soovib seda teha. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kõhuvalu ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres.

Maksahäirete võimalikud nähud

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ning seda on esinenud patsientidel, kes on kasutanud Kalydecot ainsa ravimina või kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga.

Kalydecot kombinatsioonis ivakaftoori/tesakaftoori/eleksakaftooriga kasutanud raske maksahaigusega patsientidel on esinenud maksakahjustust ja maksafunktsiooni halvenemist. Maksafunktsiooni halvenemine võib olla tõsine ja vajada siirdamist.

Maksahäirete nähud võivad olla järgmised:

- valu või ebamugavustunne paremal pool ülakõhus;
- naha või silmavalgete kollasus;
- isutus;
- iiveldus või oksendamine;
- tume uriin.

Depressioon

Selle nähud on kurb või muutunud meeleolu, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne.

Nende tekkimisel **öelge seda kohe oma lapse arstile.**

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- ülemiste hingamisteede infektsioon (külmetus), sealhulgas kurguvalu ja ninakinnisus;
- peavalu;
- pearinglus;
- kõhulahtisus
- mao- või kõhupiirkonna valu;
- bakteritüüpide vaheldumine limas;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (maksa stressi nähud);

- lööve.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- eritis ninast;
- kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas;
- kohin kõrvus;
- punetus kõrvas;
- sisekõrva häire (uimasus või peapööritustunne);
- ninakõrvalurgete häired (siinuste turse);
- punetus kurgus;
- rinnanäärmes mass;
- iiveldus;
- gripp;
- vere madal suhkrusisaldus (hüpoglükeemia);
- ebanormaalne hingamine (õhupuudus või hingamisraskus);
- kõhupuhitus;
- vistrikud (akne);
- nahasügelus;
- kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine (lihaste lagunemise näht) vereanalüüsides.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- kõrv lukus;
- rinnaõletik;
- rinna suurenemine meestel;
- nibude muutused või valu;
- vilistav hingamine;
- vererõhu tõus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- maksakahjustus
- bilirubiinisalduse suurenemine (maksa vereanalüüsis)

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel esinenud kõrvaltoimed on sarnased täiskasvanutel ja noorukitel täheldatutega. Kuid väikelastel esineb sagedamini maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kalydecot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, voldikpakendil ja kotikesel pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast segamist püsib segu tõestatud stabiilsena ühe tunni jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kalydeco sisaldab

Toimeaine on ivakaftoor.

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 13,4 mg ivakaftoori.

Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 25 mg ivakaftoori.

Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 50 mg ivakaftoori.

Kalydeco 59,5 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 59,5 mg ivakaftoori.

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses

Üks kotike sisaldab 75 mg ivakaftoori.

Teised koostisosad on: kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, hüpromelloosetaatsuktsinaat, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, mannitool, sukraloos ja naatriumlaaurüülsulfaat (E487).

Vt lõigu 2 lõpus – „Kalydeco sisaldab laktoosi ja naatriumi“.

Kuidas Kalydeco välja näeb ja pakendi sisu

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses on valged kuni valkjad graanulid.

Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses on valged kuni valkjad graanulid.

Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses on valged kuni valkjad graanulid.

Kalydeco 59,5 mg graanulid kotikeses on valged kuni valkjad graanulid.

Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses on valged kuni valkjad graanulid.

Graanuleid turustatakse kotikestes.

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses, Kalydeco 25 mg graanulid kotikeses, Kalydeco 50 mg graanulid kotikeses ja Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses:

Pakendis on 56 kotikest (sisaldab 4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 14 kotikest).

Kalydeco 13,4 mg graanulid kotikeses, Kalydeco 59,5 mg graanulid kotikeses ja Kalydeco 75 mg graanulid kotikeses:

Pakendis on 28 kotikest (sisaldab 4 voldikpakendit, igas voldikpakendis 7 kotikest).

Müügiloa hoidja

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa
Tel: +353 (0)1 761 7299

Tootja

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ühendkuningriik

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.