

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 75 mg filmom obložene tablete
Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kalydeco 75 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 83,6 mg laktoza hidrata.

Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 167,2 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Kalydeco 75 mg filmom obložene tablete

Svjetloplave, filmom obložene tablete u obliku kapsula, s oznakom „V 75“ otisnutom crnom tintom na jednoj strani i bez oznaka na drugoj (12,7 mm × 6,8 mm u obliku modificirane tablete).

Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete

Svjetloplave, filmom obložene tablete u obliku kapsula, s oznakom „V 150“ otisnutom crnom tintom na jednoj strani i bez oznaka na drugoj (16,5 mm × 8,4 mm u obliku modificirane tablete).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kalydeco tablete indicirane su:

- kao monoterapija za liječenje cistične fibroze (CF) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina i tjelesne težine od 25 kg ili više, koji u genu za transmembranski regulator provodljivosti kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) imaju mutaciju *R117H* ili jednu od sljedećih mutacija (III. klase) zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ili *S549R* (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)
- u kombiniranom režimu s tabletama tezakaftora/ivakaftora za liječenje cistične fibroze (CF) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina koji su homozigoti za mutaciju *F508del* ili su heterozigoti za mutaciju *F508del* i imaju jednu od sljedećih mutacija u genu *CFTR*: *P67L*,

R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A → G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G → A, 3272-26A → G i 3849+10kbC → T

- u kombiniranom režimu s tabletama ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor za liječenje cistične fibroze (CF) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina koji imaju najmanje jednu mutaciju *F508del* u genu *CFTR* (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Kalydeco smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju cistične fibroze. Ako genotip bolesnika nije poznat, potrebno je napraviti genotipizaciju pomoću točne i validirane metode prije početka liječenja kako bi se potvrdilo postojanje neke od navedenih mutacija gena *CFTR* (vidjeti dio 4.1). Fazu varijante poli-T identificirane kod mutacije *R117H* treba utvrditi u skladu s lokalnim kliničkim preporukama.

Doziranje

Doze u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina treba primjenjivati prema preporukama iz tablice 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje

Dob/težina	Jutarnja doza	Većernja doza
Ivakaftor kao monoterapija		
6 i više godina, ≥ 25 kg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
Ivakaftor u kombinaciji s tabletom tezakaftora/ivakaftora		
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	Jedna tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg	Jedna tableta ivakaftora od 75 mg
od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	Jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
12 i više godina	Jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
Ivakaftor u kombinaciji s tabletom ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora		
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	Dvije tablete ivakaftor 37,5 mg / tezakaftor 25 mg / eleksakaftor 50 mg	Jedna tableta ivakaftora od 75 mg
od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	Dvije tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
12 i više godina	Dvije tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg

Jutarnju i večernju dozu treba uzeti u razmaku od približno 12 sati s hranom koja sadrži masti (vidjeti „Način primjene“).

Propuštena doza

Ako je od propuštene jutarnje ili večernje doze prošlo 6 sati ili manje, bolesniku treba savjetovati da propuštenu dozu uzme čim prije, a sljedeću dozu zatim prema uobičajenom rasporedu. Ako je prošlo

više od 6 sati od vremena kad se doza obično uzima, bolesniku treba savjetovati da prička do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Bolesnicima koji uzimaju Kalydeco u kombiniranom režimu treba savjetovati da ne uzmu istodobno više od jedne doze jednog ili drugog lijeka.

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A

Tijekom istodobne primjene s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A, dozu ivakaftora treba prilagoditi kako je detaljno prikazano u tablici 2. Intervale doziranja treba mijenjati prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Tablica 2: Preporuke za doziranje kod istodobne primjene s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A

Dob/težina	Umjereni inhibitori CYP3A	Jaki inhibitori CYP3A
Ivakaftor kao monoterapija		
6 i više godina, ≥ 25 kg	Ujutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg svaki dan. Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.
Ivakaftor u kombiniranom režimu s tabletom tezakaftora/ivakaftora		
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	Naizmjenice svaki dan: - jedno jutro jedna tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg - sljedeće jutro jedna tableta ivakaftora od 75 mg Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro jedna tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.
od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	Naizmjenice svaki dan: - jedno jutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg - sljedeće jutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.
12 i više godina	Naizmjenice svaki dan: - jedno jutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg - sljedeće jutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.
Ivakaftor u kombiniranom režimu s tabletom ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora		
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	Naizmjenice svaki dan: - jedno jutro dvije tablete ivakaftor 37,5 mg / tezakaftor 25 mg / eleksakaftor 50 mg - sljedeće jutro jedna tableta ivakaftora od 75 mg Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro dvije tablete ivakaftor 37,5 mg / tezakaftor 25 mg / eleksakaftor 50 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.

Dob/težina	Umjereni inhibitori CYP3A	Jaki inhibitori CYP3A
od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	Naizmjenice svaki dan: - jedno jutro dvije tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg - sljedeće jutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro dvije tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.
12 i više godina	Naizmjenice svaki dan: - jedno jutro dvije tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg - sljedeće jutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro dvije tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.

Posebne populacije

Starije osobe

Dostupni su vrlo ograničeni podaci za starije bolesnike liječene ivakaftorom (primijenjenim kao monoterapija ili u kombiniranom režimu). Nije potrebna prilagodba doze specifična za tu populaciju bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji ili jednak 30 ml/min) ili u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) ili s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), dozu ivakaftora treba prilagoditi kako je detaljno prikazano u tablici 3 (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Tablica 3: Preporuke za doziranje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre

Dob/težina	Umjereno oštećenje (Child-Pugh stadij B)	Teško oštećenje (Child-Pugh stadij C)
Ivakaftor kao monoterapija		
6 i više godina, ≥ 25 kg	Ujutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg svaki dan. Nema večernje doze ivakaftora.	Primjena se ne preporučuje , osim kad se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, ujutro uzimati jednu tabletu ivakaftora od 150 mg svaki drugi dan ili rjeđe prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Nema večernje doze ivakaftora.

Dob/težina	Umjereno oštećenje (Child-Pugh stadij B)	Teško oštećenje (Child-Pugh stadij C)
Ivakaftor u kombiniranom režimu s tabletom tezakaftora/ivakaftora		
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	Ujutro jedna tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg svaki dan. Nema večernje doze ivakaftora.	Primjena se ne preporučuje , osim kad se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, ujutro uzimati jednu tabletu tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg svaki dan ili rjeđe prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Nema večernje doze ivakaftora.
Od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg svaki dan. Nema večernje doze ivakaftora.	Primjena se ne preporučuje , osim kad se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, ujutro uzimati jednu tabletu tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg svaki dan ili rjeđe prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Nema večernje doze ivakaftora.
12 i više godina	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg svaki dan. Nema večernje doze ivakaftora.	Primjena se ne preporučuje , osim kad se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, ujutro uzimati jednu tabletu tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg svaki dan ili rjeđe prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Nema večernje doze ivakaftora.
Ivakaftor u kombiniranom režimu s tabletom ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora		
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	Primjena se ne preporučuje , osim kad se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, dozu treba prilagoditi kako slijedi: • 1. dan: ujutro dvije tablete ivakaftor 37,5 mg / tezakaftor 25 mg / eleksakaftor 50 mg • 2. dan: ujutro jedna tableta ivakaftor 37,5 mg / tezakaftor 25 mg / eleksakaftor 50 mg. Nakon toga nastaviti naizmjeničnu primjenu doze 1. i 2. dana. Nema večernje doze ivakaftora.	Ne smije se primjenjivati.

Dob/težina	Umjereno oštećenje (Child-Pugh stadij B)	Teško oštećenje (Child-Pugh stadij C)
od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	Primjena se ne preporučuje, osim kad se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, dozu treba prilagoditi kako slijedi: • 1. dan: ujutro dvije tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg, • 2. dan: ujutro jedna tableta ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg. Nakon toga nastaviti naizmjeničnu primjenu doze 1. i 2. dana. Nema večernje doze ivakaftora .	Ne smije se primjenjivati.
12 i više godina	Primjena se ne preporučuje, osim kad se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, dozu treba prilagoditi kako slijedi: • 1. dan: ujutro dvije tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg, • 2. dan: ujutro jedna tableta ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg. Nakon toga nastaviti naizmjeničnu primjenu doze 1. i 2. dana. Nema večernje doze ivakaftora.	Ne smije se primjenjivati.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ivakaftora kao monoterapije nisu ustanovljene ni u djece mlađe od mjesec dana ni u djece mlađe od 6 mjeseci koja su prijevremeno rođena (gestacijske dobi manje od 37 tjedana), a također ni u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom u djece mlađe od 6 godina ni u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom u djece mlađe od 2 godine. Nema dostupnih podataka.

Za bolesnike mlađe od 6 godina s mutacijom *R117H* gena *CFTR* podaci su ograničeni. Dostupni podaci za bolesnike u dobi od 6 i više godina opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Bolesnicima treba dati uputu da tablete progutaju cijele. Tablete se prije gutanja ne smiju žvakati, drobiti ili lomiti jer trenutačno nisu dostupni podaci koji bi podržali druge načine primjene.

Tablete ivakaftora treba uzimati s hranom koja sadrži masti.

Za vrijeme liječenja treba izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejp (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U ispitivanja 770-102, 770-103, 770-111 i 770-110 bili su uključeni samo bolesnici s cističnom fibrozom koji su imali mutaciju *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala (III. klasa mutacija), *G970R* ili mutaciju *R117H* na najmanje jednom alelu gena *CFTR* (vidjeti dio 5.1).

Ispitivanje 770-111 uključilo je četiri bolesnika s mutacijom *G970R*. U tri od četiri bolesnika promjena rezultata testa koncentracije klorida u znoju iznosila je < 5 mmol/l i ta skupina nije pokazala klinički važno poboljšanje vrijednosti FEV₁ nakon 8 tjedana liječenja. U bolesnika s mutacijom *G970R* gena *CFTR* nije se mogla ustanoviti klinička djelotvornost (vidjeti dio 5.1).

Rezultati ispitivanja faze 2 o djelotvornosti u bolesnika s CF-om koji su homozigoti za *F508del* mutaciju gena *CFTR* pokazali su da nije bilo statistički značajne razlike u FEV₁ tijekom 16 tjedana liječenja ivakaftorom u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1). Stoga se ne preporučuje ivakaftor kao monoterapija u tih bolesnika.

Ispitivanje 770-110 pružilo je manje dokaza o pozitivnom učinku ivakaftora u bolesnika s mutacijom *R117H-7T* povezanom s manje teškim oblikom bolesti (vidjeti dio 5.1).

Ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ne smije se propisivati bolesnicima s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* i imaju drugu mutaciju gena *CFTR* koja nije navedena u dijelu 4.1.

Povišene transaminaze i oštećenje jetre

U bolesnika s cirozom i portalnom hipertenzijom zabilježeno je zatajenje jetre dok su uzimali ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, koje je dovelo do transplantacije. U bolesnika s postojećom uznapredovalom bolešću jetre (npr. s cirozom, portalnom hipertenzijom) ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom i samo ako se očekuje da će korist biti veća od rizika. Ako se ova terapija primjenjuje u takvih bolesnika, potrebno ih je pomno pratiti nakon početka liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Bolesnici s cističnom fibrozom često imaju umjereno povišene transaminaze (alanin transaminazu [ALT] ili aspartat transaminazu [AST]). Povišenja transaminaza opažena su u nekih bolesnika liječenih ivakaftorom u monoterapiji i u kombiniranim režimima s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. U bolesnika koji uzimaju ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom ta su povišenja ponekad bila povezana s istodobnim povišenjem ukupnog bilirubina. Stoga se u svih bolesnika preporučuju procjene transaminaza (ALT i AST) i ukupnog bilirubina prije početka liječenja ivakaftorom, svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja i jedanput godišnje nakon toga. U svih bolesnika s bolešću jetre ili povišenjem transaminaza u anamnezi potrebno je razmotriti češće praćenje testova jetrene funkcije. U slučaju značajnog povišenja vrijednosti transaminaza (npr. bolesnici s vrijednostima ALT ili AST > 5 puta gornje granice normale [GGN] ili ALT ili AST > 3 puta GGN s bilirubinom > 2 puta GGN), potrebno je prekinuti primjenu i pažljivo kontrolirati laboratorijske nalaze sve dok se poremećaj ne povuče. Nakon normalizacije vrijednosti transaminaza potrebno je razmotriti koristi i rizike nastavka liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se primjena ivakaftora, bilo kao monoterapija ili u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom u bolesnika u dobi od 6 i više godina s teškim oštećenjem funkcije jetre, osim ako se očekuje da će korist od liječenja biti veća od rizika. Te se bolesnike ne smije liječiti

ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom (vidjeti tablicu 3 u dijelu 4.2 i dijelove 4.8 i 5.2).

U bolesnika u dobi od 6 i više godina s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne preporučuje se primjena ivakaftora u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. Liječenje treba razmotriti samo kad postoji izrazita medicinska potreba i ako se očekuje da će korist biti veća od rizika. Ako se primjenjuje, to treba biti s oprezom i u sniženoj dozi (vidjeti tablicu 3 u dijelu 4.2 i dijelove 4.8 i 5.2).

Depresija

Depresija (uključujući suicidalnu ideaciju i pokušaj suicida) zabilježena je u bolesnika liječenih ivakaftorom, a osobito kad se primjenjuje u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, obično s nastupom unutar tri mjeseca od početka liječenja, i u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti. U nekim su se slučajevima simptomi smanjili nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja. Bolesnike (i njegovatelje) potrebno je upozoriti na potrebu praćenja moguće pojave depresivnog raspoloženja, suicidalnih misli ili neuobičajenih promjena u ponašanju i na to da odmah zatraže savjet liječnika ako su ti simptomi prisutni.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se oprez za vrijeme primjene ivakaftora u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili terminalnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici nakon presađivanja organa

Ivakaftor nije ispitan u bolesnika s cističnom fibrozom kojima je presađen organ. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s presađenim organom. Vidjeti dio 4.5 za interakcije s ciklosporinom ili takrolimusom.

Događaji osipa

Incidencija događaja osipa kada se ivakaftor primjenjivao u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom bila je viša u žena nego u muškaraca, a osobito u žena koje uzimaju hormonske kontraceptive. Uloga hormonskih kontraceptiva u pojavi osipa ne može se isključiti. U bolesnica koje uzimaju hormonske kontraceptive i razviju osip, potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i prekid uzimanja hormonskih kontraceptiva. Nakon što se osip povuče, valja razmotriti je li terapiju ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom odgovarajuće nastaviti bez hormonskih kontraceptiva. Ako se osip ne vrati, može se razmotriti ponovno uzimanje hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8).

Interakcije lijekova

Induktori CYP3A

Izloženost ivakaftoru značajno je smanjena kod istodobne primjene induktora CYP3A, što može rezultirati gubitkom djelotvornosti ivakaftora. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena ivakaftora s jakim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori CYP3A

Izloženosti ivakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru povećane su kad se primjenjuju istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A. Doza ivakaftora mora se prilagoditi kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Slučajevi zamućenja leće/katarakte koje nisu prirodne, bez utjecaja na vid, zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika liječenih ivakaftorom i režimima koji sadrže ivakaftor. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida i izloženost zračenju), mogući rizik koji se može pripisati liječenju ivakaftorom ne može se isključiti. U pedijatrijskih bolesnika koji započinju liječenje ivakaftorom preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja (vidjeti dio 5.3).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ivakaftor je supstrat CYP3A4 i CYP3A5. On je slabi inhibitor CYP3A i P-glikoproteina (P-gp) i mogući inhibitor CYP2C9. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da ivakaftor nije supstrat P-gp-a.

Lijekovi koji utječu na farmakokinetiku ivakaftora

Induktori CYP3A

Istodobna primjena ivakaftora s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A, smanjila je izloženost ivakaftoru (AUC) za 89%, i smanjila izloženost hidroksimetil-ivakaftoru (M1) u manjoj mjeri nego ivakaftoru. Ne preporučuje se istodobna primjena ivakaftora s jakim induktorima CYP3A, kao što su rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospina trava (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se prilagodba doze kad se ivakaftor primjenjuje s umjerenim ili slabim induktorima CYP3A.

Inhibitori CYP3A

Ivakaftor je osjetljiv supstrat CYP3A. Istodobna primjena s ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A, povećala je izloženost ivakaftoru (mjerenu kao površina ispod krivulje [AUC]) 8,5 puta, i povećala izloženost M1 u manjoj mjeri nego ivakaftoru. Preporučuje se sniziti dozu ivakaftora kad se primjenjuje istodobno s jakim inhibitorima CYP3A, kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin i klaritromicin (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.4).

Istodobna primjena s flukonazolom, umjerenim inhibitorom CYP3A, povećala je izloženost ivakaftoru 3 puta, i povećala izloženost M1 u manjoj mjeri nego ivakaftoru. Preporučuje se sniziti dozu ivakaftora kod bolesnika koji istodobno uzimaju umjerene inhibitore CYP3A, kao što su flukonazol, eritromicin i verapamil (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.4).

Istodobna primjena ivakaftora sa sokom od grejpa, koji sadrži jednu ili više komponenti koje umjereno inhibiraju CYP3A, može povećati izloženost ivakaftoru. Tijekom liječenja ivakaftorom potrebno je izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejp (vidjeti dio 4.2).

Mogućnost interakcije ivakaftora s prijenosnicima

In vitro ispitivanja pokazala su da ivakaftor nije supstrat OATP1B1 ili OATP1B3. Ivakaftor i njegovi metaboliti supstrati su proteina rezistencije raka dojke na lijekove (BCRP) *in vitro*. Zbog njegove velike intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da se izluči nepromijenjen, ne očekuje se da će istodobna primjena inhibitora BCRP-a izmijeniti izloženost ivakaftoru i metabolitu M1-IVA, dok se za moguće promjene izloženosti metabolitu M6-IVA ne očekuje da će biti klinički relevantne.

Ciprofloksacin

Istodobna primjena ciprofloksacina s ivakaftorom nije utjecala na izloženost ivakaftoru. Nije potrebna prilagodba doze kada se ivakaftor primjenjuje istodobno s ciprofloksacinom.

Lijekovi na koje utječe ivakaftor

Primjena ivakaftora može povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi supstrati CYP2C9 i/ili P-gp-a i/ili CYP3A, što može pojačati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave.

Supstrati CYP2C9

Ivakaftor može inhibirati CYP2C9. Stoga se preporučuje praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) tijekom istodobne primjene varfarina s ivakaftorom. Drugi lijekovi kojima izloženost može biti povećana uključuju glimepirid i glipizid; te je lijekove potrebno primjenjivati uz oprez.

Digoksin i drugi supstrati P-gp-a

Istodobna primjena s digoksinom, osjetljivim supstratom P-gp-a, povećala je izloženost digoksinu 1,3 puta, sukladno slaboj inhibiciji P-gp-a ivakaftorom. Primjena ivakaftora može povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi supstrati P-gp-a, što može pojačati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Opres i odgovarajući nadzor bolesnika potrebni su i kad se primjenjuje istodobno s digoksinom ili drugim supstratima P-gp-a uskog terapijskog indeksa, kao što su ciklosporin, everolimus, sirolimus ili takrolimus.

Supstrati CYP3A

Istodobna primjena s (oralnim) midazolamom, osjetljivim supstratom CYP3A, povećala je izloženost midazolamu 1,5 puta, sukladno slaboj inhibiciji CYP3A ivakaftorom. Nije potrebna prilagodba doze supstrata CYP3A poput midazolama, alprazolama, diazepama ili triazolama kad se primjenjuju istodobno s ivakaftorom.

Hormonski kontraceptivi

Ivakaftor je ispitan s estrogensko-progesteronskim oralnim kontraceptivom i ustanovljeno je da ivakaftor nema značajan učinak na izloženost oralnom kontraceptivu. Stoga nije potrebna prilagodba doze oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ivakaftora u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u pogledu

reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu ivakaftora tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se ivakaftor izlučuje u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili će se prekinuti liječenje/suzdržati od liječenja ivakaftorom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku ivakaftora na plodnost u ljudi. Ivakaftor je utjecao na plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ivakaftor malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ivakaftor može uzrokovati omaglicu (vidjeti dio 4.8), pa stoga bolesnicima koji osjete omaglicu treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u bolesnika u dobi od 6 i više godina koji su primali ivakaftor jesu: glavobolja (23,9%), orofaringealni bol (22,0%), infekcija gornjih dišnih puteva (22,0%), kongestija nosa (20,2%), bol u abdomenu (15,6%), nazofaringitis (14,7%), proljev (12,8%), omaglica (9,2%), osip (12,8%) i bakterije u iskašljaju (12,8%). Transaminaze su bile povišene u 12,8% bolesnika liječenih ivakaftorom naspram 11,5% bolesnika koji su primali placebo.

U bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, najčešće nuspojave bile su kongestija nosa (26,5%), infekcija gornjih dišnih puteva (23,5%), povišene transaminaze (14,7%), osip (11,8%) i bakterije u iskašljaju (11,8%).

Ozbiljne nuspojave uključivale su bol u abdomenu (0,9%) i povišene vrijednosti transaminaza (1,8%) u bolesnika koji su primali ivakaftor, dok su u 1,5% bolesnika u dobi od 12 i više godina liječenih kombiniranim režimom ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor zabilježene ozbiljne nuspojave osipa (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

U tablici 4 navedene su nuspojave opažene uz monoterapiju ivakaftorom u kliničkim ispitivanjima (placebom kontroliranim i nekontroliranim ispitivanjima) u kojima se izloženost ivakaftoru kretala u rasponu od 16 tjedana do 144 tjedna. U tablici 4 navedene su i dodatne nuspojave opažene uz ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom i/ili u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 4: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih puteva	vrlo često
	nazofaringitis	vrlo često
	influenca [†]	često
	rinitis	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija [†]	često
Psihijatrijski poremećaji	depresija	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
	omaglica	vrlo često
Poremećaji uha i labirinta	bol u uhu	često
	nelagoda u uhu	često
	tinitus	često
	hiperemija ušnog bubnjića	često
	vestibularni poremećaj	često
	kongestija uha	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	orofaringealni bol	vrlo često
	kongestija nosa	vrlo često
	poremećeno disanje [†]	često
	rinoreja [†]	često
	kongestija sinusa	često
	crvenilo ždrijela	često
	piskanje [†]	manje često
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu	vrlo često
	proljev	vrlo često
	bol u gornjem dijelu abdomena [†]	često
	flatulencija [†]	često
	mučnina [*]	često
Poremećaji jetre i žuči	povišene transaminaze	vrlo često
	povišena alanin aminotransferaza [†]	vrlo često
	povišena aspartat aminotransferaza [†]	često
	oštećenje jetre [^]	nepoznato
	povišen ukupni bilirubin [^]	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	vrlo često
	akne [†]	često
	pruritus [†]	često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	kvržica u dojci	često
	upala dojki	manje često
	ginekomastija	manje često
	poremećaj bradavice	manje često
	bolnost bradavice	manje često
Pretrage	bakterije u iskašljaju	vrlo često
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi [†]	često
	povišen krvni tlak [†]	manje često

* Nuspojava i učestalost zabilježene u kliničkim ispitivanjima ivakaftora u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom.

† Nuspojava i učestalost zabilježene u kliničkim ispitivanjima ivakaftora u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom.

[^] Oštećenje jetre (povišenja vrijednosti ALT i AST i ukupnog bilirubina) zabilježeno u podacima nakon stavljanja lijeka u promet za ivakaftor u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. To je uključivalo i zatajenje jetre s posljedičnom transplantacijom u jednog bolesnika s otprije postojećom cirozom i portalnom hipertenzijom. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Opis odabranih nuspojava

Povišene vrijednosti transaminaza

Tijekom placebom kontroliranih ispitivanja 770-102 i 770-103 u trajanju od 48 tjedana u bolesnika u dobi od 6 i više godina u kojima se ispitivala monoterapija ivakaftorom, incidencija najviših vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 ili > 3 puta GGN iznosila je 3,7%, 3,7% odnosno 8,3% u bolesnika liječenih ivakaftorom i 1,0%, 1,9% odnosno 8,7% u bolesnika koji su primali placebo. Dva bolesnika, jedan koji je primao placebo i jedan liječen ivakaftorom, trajno su prekinula liječenje zbog povišenih transaminaza za > 8 puta GGN. Nijedan bolesnik liječen ivakaftorom nije imao povišene transaminaze > 3 puta GGN povezane s povišenjem ukupnog bilirubina za > 1,5 puta GGN. U bolesnika liječenih ivakaftorom, povišene transaminaze do 5 puta GGN većinom su se povukle bez prekida liječenja. Doziranje ivakaftora bilo je prekinuto u većine bolesnika s povišenjem transaminaza za > 5 puta GGN. U svim slučajevima u kojima je zbog povišenih transaminaza doziranje bilo prekinuto i kasnije nastavljeno, primjena ivakaftora mogla se uspješno nastaviti (vidjeti dio 4.4).

Tijekom placebom kontroliranih ispitivanja tezakaftora/ivakaftora faze 3 (u trajanju do 24 tjedna), incidencija najviših vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 ili > 3 puta GGN bila je 0,2%, 1,0% odnosno 3,4% u bolesnika liječenih tezakaftorom/ivakaftorom i 0,4%, 1,0% odnosno 3,4% u bolesnika koji su primali placebo. Jedan bolesnik (0,2%) koji je primao terapiju i 2 bolesnika (0,4%) koja su primala placebo, trajno su prekinuli liječenje zbog povišenih transaminaza. Ni u jednog bolesnika liječenog tezakaftorom/ivakaftorom nije došlo do povišenja transaminaza > 3 puta GGN povezanog s povišenjem ukupnog bilirubina za > 2 puta GGN.

Tijekom 24-tjednog placebom kontroliranog ispitivanja ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora faze 3, ti su postotci iznosili 1,5%, 2,5% i 7,9% u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 1,0%, 1,5% i 5,5% u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija nuspojava povišenja transaminaza bila je 10,9% u bolesnika liječenih ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 4,0% u bolesnika koji su primali placebo.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi prekida liječenja zbog povišenih transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Događaji osipa

U ispitivanju 445-102, incidencija događaja osipa (npr. osip, pruritički osip) iznosila je 10,9% u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 6,5% u bolesnika koji su primali placebo. Događaji osipa bili su uglavnom blage do umjerene težine. Incidencija događaja osipa prema spolu bolesnika iznosila je u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom 5,8% u muškaraca i 16,3% u žena, a u bolesnika koji su primali placebo 4,8% u muškaraca i 8,3% u žena. U bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, incidencija događaja osipa iznosila je 20,5% u žena koje su uzimale hormonske kontraceptive i 13,6% u žena koje ih nisu uzimale (vidjeti dio 4.4).

Povišena kreatin fosfokinaza

U ispitivanju 445-102, incidencija maksimalne vrijednosti kreatin fosfokinaze > 5 puta GGN iznosila je 10,4% u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 5,0% u bolesnika koji su primali placebo. Opažena povišenja vrijednosti kreatin fosfokinaze bila su uglavnom prolazna i asimptomatska i u mnogo slučajeva povišenjima je prethodila tjelesna aktivnost. Ni u jednog bolesnika liječenog ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom povišena vrijednost kreatin fosfokinaze nije dovela do prestanka liječenja.

Povišen krvni tlak

U ispitivanju 445-102, najveće povećanje srednje vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti iznosilo je 3,5 mmHg odnosno 1,9 mmHg u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom (početna vrijednost: 113 mmHg sistolički tlak i 69 mmHg dijastolički tlak) i 0,9 mmHg odnosno 0,5 mmHg u bolesnika koji su primali placebo (početna vrijednost: 114 mmHg sistolički i 70 mmHg dijastolički tlak).

Udio bolesnika kojima je u najmanje dva mjerenja izmjeren sistolički krvni tlak > 140 mmHg ili dijastolički krvni tlak > 90 mmHg iznosio je 5,0% odnosno 3,0% u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom u usporedbi s 3,5% odnosno 3,5% bolesnika koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Ivakaftor u monoterapiji

Sigurnost primjene ivakaftora u monoterapiji tijekom 24 tjedna procijenjena je u 43 bolesnika u dobi između 1 i manje od 24 mjeseca (7 od njih bilo je mlađe od 4 mjeseca), 34 bolesnika u dobi između 2 i manje od 6 godina, 61 bolesnika u dobi između 6 i manje od 12 godina te 94 bolesnika u dobi između 12 i manje od 18 godina.

Među pedijatrijskim bolesnicima, sigurnosni profil ivakaftora (kao monoterapija ili u kombiniranom režimu) uglavnom je dosljedan i također sukladan onome u odraslih bolesnika.

Incidencija povišenja transaminaza (ALT ili AST) opažena u ispitivanjima 770-103, 770-111 i 770-110 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina), ispitivanju 770-108 (bolesnici u dobi od 2 do manje od 6 godina) i ispitivanju 770-124 (bolesnici u dobi od 1 do manje od 24 mjeseca) prikazana je u tablici 5. U placebo kontroliranim ispitivanjima, incidencija povišenja transaminaza bila je slična između bolesnika liječenih ivakaftorom (15,0%) i onih koji su primali placebo (14,6%). Povišenja vršnih vrijednosti na testovima jetrene funkcije bila su uglavnom veća u pedijatrijskih bolesnika nego u bolesnika starije dobi. U svim populacijama povišenja vršnih vrijednosti na testovima jetrene funkcije vratila su se na početne vrijednosti nakon prekida primjene, i u gotovo svim slučajevima u kojima je doziranje bilo prekinuto zbog povišenih transaminaza i kasnije nastavljeno, s doziranjem ivakaftora moglo se uspješno nastaviti (vidjeti dio 4.4). Opaženi su slučajevi koji su ukazivali na ponovni nastanak nuspojave nakon ponovnog uvođenja liječenja (*rechallenge*).

U ispitivanju 770-108 u jednog je bolesnika primjena ivakaftora trajno prekinuta. U ispitivanju 770-124, u kohorti bolesnika u dobi od 1 do manje od 4 mjeseca, u jednog bolesnika u dobi od mjesec dana (14,3%) vrijednosti transaminaza iznosile su ALT > 8 puta GGN i AST > 3 do ≤ 5 puta GGN, što je dovelo do prestanka liječenja ivakaftorom (vidjeti dio 4.4 za zbrinjavanje u slučaju povišenih transaminaza).

Tablica 5: Povišenja transaminaza u bolesnika u dobi od 1 mjeseca do < 12 godina liječenih ivakaftorom u monoterapiji

Dobna skupina	n	% bolesnika > 3 × GGN	% bolesnika > 5 × GGN	% bolesnika > 8 × GGN
od 6 do < 12 godina	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
od 2 do < 6 godina	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
od 12 do < 24 mjeseca	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
od 1 do < 12 mjeseci	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom

Sigurnost primjene tezakaftora/ivakaftora u kombinaciji s ivakaftorom procijenjena je u 124 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina. Primjena doze tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg i doze

ivakaftora od 150 mg nije ispitana u kliničkim ispitivanjima u djece u dobi od 6 do manje od 12 godina tjelesne težine od 30 do < 40 kg.

Sigurnosni profil u djece i adolescenata uglavnom je dosljedan i također sukladan onome u odraslih bolesnika.

Tijekom 24-tjednog otvorenog ispitivanja faze 3 provedenog u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (ispitivanje 661-113 dio B, n = 70), incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaze (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 puta GGN iznosila je 1,4%, 4,3% odnosno 10,0%. Ni u jednog bolesnika liječenog tezakaftorom/ivakaftorom nisu zabilježene povišene vrijednosti transaminaza > 3 puta GGN povezane s povišenim vrijednostima ukupnog bilirubina > 2 puta GGN i nije došlo do prestanka liječenja tezakaftorom/ivakaftorom zbog povišenih vrijednosti transaminaza. Jedan je bolesnik privremeno prekinuo liječenje zbog povišenih vrijednosti transaminaza, a kasnije je uspješno nastavio liječenje tezakaftorom/ivakaftorom (vidjeti dio 4.4 za zbrinjavanje u slučaju povišenih transaminaza).

Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Podaci o sigurnosti primjene ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora u kombinaciji s ivakaftorom u ispitivanjima 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 i 445-111 procijenjeni su u 228 bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika uglavnom se podudara s onim u odraslih bolesnika.

Tijekom ispitivanja 445-106 provedenog u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina, incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaze (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 puta GGN iznosila je 0,0%, 1,5% odnosno 10,6%. Ni u jednog bolesnika liječenog ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom nisu zabilježene povišene vrijednosti transaminaza > 3 puta GGN povezane s povišenim vrijednostima ukupnog bilirubina > 2 puta GGN i nije došlo do prestanka liječenja zbog povišenih vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Tijekom ispitivanja 445-111 provedenog u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaze (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 puta GGN iznosila je 1,3%, 2,7% odnosno 8,0%. Ni u jednog bolesnika liječenog ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom nisu zabilježene povišene vrijednosti transaminaza > 3 puta GGN povezane s povišenim vrijednostima ukupnog bilirubina > 2 puta GGN i nije došlo do prestanka liječenja zbog povišenih vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Osip

Tijekom ispitivanja 445-111 provedenog u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, u 15 (20,0%) ispitanika zabilježen je najmanje 1 događaj osipa, od toga su 4 (9,8%) bile djevojčice, a 11 (32,4%) dječaci.

Zamućenje leće

U jednog bolesnika zabilježen je štetan događaj zamućenja leće.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije dostupan specifični antidot za predoziranje ivakaftorom. Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova, testove funkcije jetre i promatranje kliničkog stanja bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za dišni sustav, ATK oznaka: R07AX02

Mehanizam djelovanja

Ivakaftor pojačava aktivnost proteina CFTR, tj. ivakaftor *in vitro* povećava otvaranje kanala CFTR kako bi se poboljšao transport klorida kod određenih mutacija kanala (engl. *gating mutations*) (navedenih u dijelu 4.1) sa smanjenom vjerojatnošću otvaranja kanala u usporedbi s normalnim CFTR-om. Ivakaftor je također povećao vjerojatnost otvaranja kanala *R117H-CFTR* koji ima i malu vjerojatnost otvaranja i smanjenu amplitudu struje (provodljivost). Mutacija *G970R* uzrokuje defekt u prekrajanju s posljedicom da na površini stanice gotovo ili uopće nema proteina CFTR, što može objasniti rezultate opažene u ispitanika s tom mutacijom u ispitivanju 770-111 (vidjeti podatke u „Farmakodinamički učinci“ i „Klinička djelotvornost i sigurnost“).

Odgovori opaženi u pokusima *in vitro*, u kojima se na djelcima membrane stanica glodavaca s mutiranim oblicima CFTR-a metodom priklještenja (engl. *patch clamp*) ispitivao pojedinačni kanal, ne podudaraju se nužno s farmakodinamičkim odgovorom *in vivo* (npr. koncentracija klorida u znoju) ili s kliničkom koristi. Točan mehanizam zbog kojega ivakaftor pojačava otvaranje kanala u normalnim i nekim mutiranim oblicima CFTR-a u ovom sustavu još nije potpuno razjašnjen.

Farmakodinamički učinci

Ivakaftor kao monoterapija

U ispitivanjima 770-102 i 770-103 u bolesnika s *G551D* mutacijom jednog alela gena *CFTR*, ivakaftor je doveo do brzog (15 dana), znatnog (srednja vrijednost promjene koncentracije klorida u znoju od početka do 24. tjedna iznosila je -48 mmol/l [95% CI: -51; -45] odnosno -54 mmol/l [95% CI: -62; -47]) i održanog (do 48 tjedana) smanjenja koncentracije klorida u znoju.

U ispitivanju 770-111, 1. dijelu, provedenom u bolesnika s mutacijom gena *CFTR* koja dovodi do nepravilne regulacije kanala, ali nije mutacija *G551D*, liječenje ivakaftorom dovelo je u 8 tjedana liječenja do brze (15 dana) i znatne srednje vrijednosti promjene u odnosu na početne vrijednosti u koncentraciji klorida u znoju od -49 mmol/l (95% CI: -57; -41). Međutim, u bolesnika s mutacijom *G970R* gena *CFTR*, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u koncentraciji klorida u znoju u 8. tjednu iznosila je -6,25 (6,55) mmol/l. Rezultati slični onima dobivenim u 1. dijelu opaženi su i u 2. dijelu ispitivanja. Na kontrolnom pregledu nakon 4 tjedna (4 tjedna nakon završetka primjene ivakaftora), srednje vrijednosti koncentracije klorida u znoju za svaku skupinu kretale su se prema razinama prije liječenja.

U ispitivanju 770-110 u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 i više godina koji su imali mutaciju *R117H* gena *CFTR*, terapijska razlika srednje vrijednosti promjene u koncentraciji klorida u znoju od početne vrijednosti do 24. tjedna iznosila je -24 mmol/l (95% CI: -28; -20). U analizama podskupina prema dobi, terapijska razlika iznosila je -21,87 mmol/l (95% CI: -26,46; -17,28) u bolesnika u dobi od 18 ili više godina i -27,63 mmol/l (95% CI: -37,16; -18,10) u bolesnika u dobi od 6 do 11 godina. U ovo ispitivanje bila su uključena dva bolesnika u dobi između 12 i 17 godina.

Ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom

U ispitivanju 661-106 (bolesnici homozigoti za mutaciju *F508del*), terapijska razlika između ivakaftora u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom i placeba u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka do 24. tjedna iznosila je -10,1 mmol/l (95% CI: -11,4; -8,8).

U ispitivanju 661-108 (bolesnici heterozigoti za mutaciju *F508del* i s drugom mutacijom povezanom s rezidualnom aktivnošću CFTR-a), terapijska razlika u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka do 8. tjedna iznosila je -9,5 mmol/l (95% CI: -11,7; -7,3) između tezakaftora/ivakaftora u kombinaciji s ivakaftorom i placebo, te -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7; -2,3) između ivakaftora i placebo.

U ispitivanju 661-115 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su bili homozigoti ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju povezanu s rezidualnom aktivnošću CFTR-a), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju unutar liječene skupine koja je primala tezakaftor/ivakaftor iznosila je od početka do 8. tjedna -12,3 mmol/l (95% CI: -15,3; -9,3).

Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

U ispitivanju 445-102 (bolesnici s mutacijom *F508del* na jednom alelu i mutacijom na drugom alelu koja ukazuje na to da ili nema proizvodnje proteina CFTR ili da protein CFTR ne transportira klorid i ne odgovara na ivakaftor i tezakaftor/ivakaftor (mutacija koja dovodi do minimalne funkcije) *in vitro*), terapijska razlika između ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora i placebo u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u odnosu na početnu vrijednost iznosila je do 24. tjedna -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3).

U ispitivanju 445-103 (bolesnici homozigoti za mutaciju *F508del*), terapijska razlika između ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora i tezakaftora/ivakaftora u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u odnosu na početnu vrijednost iznosila je u 4. tjednu -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1).

U ispitivanju 445-104 (bolesnici heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s defektom otvaranja kanala (engl. *gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR-a), terapijska razlika između ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora i kontrolne skupine (skupina koja je primala samo ivakaftor ili skupina koja je primala tezakaftor/ivakaftor u kombinaciji s ivakaftorom) u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u odnosu na početnu vrijednost iznosila je do 8. tjedna -23,1 mmol/l (95% CI: -26,1; -20,1).

U ispitivanju 445-106 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina, homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u odnosu na početnu vrijednost (n = 62) iznosila je do 24. tjedna (n = 60) -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7; -58,2)*. Srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u 12. tjednu (n = 59) u odnosu na početak ispitivanja iznosila je -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1; -56,1).

*Neki ispitanici uključeni u analize nisu imali rezultate svih kontrolnih pregleda, osobito za one od 16. tjedna nadalje. Na mogućnost prikupljanja podataka u 24. tjednu utjecala je pandemija bolesti COVID-19. Pandemija je manje utjecala na prikupljanje podataka u 12. tjednu.

U ispitivanju 445-116 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije), srednja vrijednost terapijske razlike za apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju između skupine koja je primala ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor u kombinaciji s ivakaftorom i skupine koja je primala placebo, iznosila je do 24. tjedna u odnosu na početnu vrijednost -51,2 mmol/l (95% CI: -55,3; -47,1).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ivakaftor kao monoterapija

Ispitivanja 770-102 i 770-103: ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom i mutacijama G551D koje dovode do nepravilne regulacije kanala

Djelotvornost ivakaftora procijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja faze 3 u klinički stabilnih bolesnika s cističnom fibrozom koji su imali mutaciju G551D gena *CFTR* na najmanje jednom alelu i $FEV_1 \geq 40\%$ predviđenog.

Bolesnici su u oba ispitivanja bili randomizirani u omjeru 1:1, i tijekom 48 tjedana primali su 150 mg ivakaftora ili placebo svakih 12 sati s hranom koja sadrži masti, uz terapiju za CF koja im je bila propisana (npr. tobramicin, dornaza alfa). Primjena hipertonične otopine natrijevog klorida za inhalaciju nije bila dopuštena.

Ispitivanje 770-102 uključilo je 161 bolesnika u dobi od 12 ili više godina; 122 (75,8%) bolesnika imalo je mutaciju *F508del* na drugom alelu. Na početku ispitivanja, bolesnici u skupini koja je primala placebo češće su uzimali neke lijekove nego bolesnici u skupini liječenoj ivakaftorom. Među tim su lijekovima bili dornaza alfa (73,1% naspram 65,1%), salbutamol (53,8% naspram 42,2%), tobramicin (44,9% naspram 33,7%) i salmeterol/flutikazon (41,0% naspram 27,7%). Na početku je srednja vrijednost predviđenog FEV_1 iznosila 63,6% (raspon: 31,6% do 98,2%), a srednja vrijednost dobi bila je 26 godina (raspon: 12 do 53 godine).

Ispitivanje 770-103 uključilo je 52 bolesnika koji su na probiru bili u dobi od 6 do 11 godina; srednja vrijednost (SD) tjelesne težine bila je 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) bolesnika imalo je mutaciju *F508del* na drugom alelu. Na početku je srednja vrijednost predviđenog FEV_1 iznosila 84,2% (raspon: 44,0% do 133,8%), a srednja vrijednost dobi bila je 9 godina (raspon: 6 do 12 godina); 8 (30,8%) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 4 (15,4%) bolesnika u skupini koja je primala ivakaftor imalo je FEV_1 na početku manji od 70% predviđenog.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bila je srednja vrijednost apsolutne promjene postotka predviđenog FEV_1 nakon 24 tjedna liječenja u odnosu na početnu vrijednost.

Terapijska razlika između ivakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene (95% CI) postotka predviđenog FEV_1 od početka do 24. tjedna, iznosila je 10,6 postotnih bodova (8,6; 12,6) u ispitivanju 770-102 i 12,5 postotnih bodova (6,6; 18,3) u ispitivanju 770-103. Terapijska razlika između ivakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti relativne promjene (95% CI) postotka predviđenog FEV_1 od početka do 24. tjedna iznosila je 17,1% (13,9; 20,2) u ispitivanju 770-102 i 15,8% (8,4; 23,2) u ispitivanju 770-103. Srednja vrijednost promjene FEV_1 (l) od početka do 24. tjedna iznosila je 0,37 l u skupini koja se liječila ivakaftorom i 0,01 l u skupini koja je primala placebo u ispitivanju 770-102 te 0,30 l u skupini koja se liječila ivakaftorom i 0,07 l u skupini koja je primala placebo u ispitivanju 770-103. U oba je ispitivanja poboljšanje FEV_1 nastupilo brzo (15. dana) i trajalo je 48 tjedana.

U ispitivanju 770-102, terapijska razlika između ivakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene (95% CI) postotka predviđenog FEV_1 od početne vrijednosti do 24. tjedna u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina iznosila je 11,9 postotnih bodova (5,9; 17,9). U ispitivanju 770-103, terapijska razlika između ivakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene (95% CI) postotka predviđenog FEV_1 od početne vrijednosti do 24. tjedna u bolesnika s početnim predviđenim FEV_1 većim od 90% iznosila je 6,9 postotnih bodova (-3,8; 17,6).

Rezultati klinički relevantnih sekundarnih mjera ishoda prikazani su u tablici 6.

Tablica 6: Učinak ivakaftora na druge mjere ishoda djelotvornosti u ispitivanjima 770-102 i 770-103

Mjera ishoda	Ispitivanje 770-102		Ispitivanje 770-103	
	Terapijska razlika ^a (95% CI)	p-vrijednost	Terapijska razlika ^a (95% CI)	p-vrijednost
Srednja vrijednost apsolutne promjene rezultata od početne vrijednosti u respiratornoj domeni mjerenoj upitnikom CFQ-R^b (bodovi)^c				
do 24. tjedna	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
do 48. tjedna	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativni rizik pogoršanja plućnih simptoma				
do 24. tjedna	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
do 48. tjedna	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Srednja vrijednost apsolutne promjene tjelesne težine od početne vrijednosti (kg)				
u 24. tjednu	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
u 48. tjednu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Srednja vrijednost apsolutne promjene indeksa tjelesne mase (BMI) od početne vrijednosti (kg/m²)				
u 24. tjednu	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
u 48. tjednu	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Srednja vrijednost promjene z-vrijednosti od početne				
z-vrijednost za tjelesnu težinu za dob u 48. tjednu ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
z-vrijednost za BMI za dob u 48. tjednu ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

CI: interval pouzdanosti; NA: nije analizirano zbog male incidencije događaja

^a Terapijska razlika = učinak ivakaftora – učinak placeba

^b CFQ-R: Revidirani upitnik za cističnu fibrozu; služi za procjenu kvalitete života povezanu sa zdravljem isključivo u oboljelih od CF-a.

^c U ispitivanju 770-102 podaci su prikupljeni pomoću upitnika CFQ-R, verzija za odrasle/adolescente i CFQ-R, verzija za djecu u dobi od 12 do 13 godina; u ispitivanju 770-103 podaci su prikupljeni upitnikom CFQ-R, verzija za djecu u dobi od 6 do 11 godina.

^d Omjer hazarda (HR) za vrijeme do prvog pogoršanja plućnih simptoma.

^e U ispitivanja mladih od 20 godina (CDC krivulje rasta).

Ispitivanje 770-111: ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom i mutacijom koja dovodi do nepravilne regulacije kanala, ali nije mutacija G551D

Ispitivanje 770-111 bilo je ispitivanje faze 3 u dva dijela; randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano križno ispitivanje (1. dio) za kojim je slijedilo razdoblje otvorenog produžetka ispitivanja od 16 tjedana (2. dio) kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost ivakaftora u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 i više godina koji su imali mutaciju gena *CFTR* koja dovodi do nepravilne regulacije kanala, a koja je bila mutacija *G970R* ili nije bila mutacija *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* ili *G1349D*).

U 1. dijelu ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 i tijekom 8 tjedana primali su 150 mg ivakaftora ili placebo svakih 12 sati s hranom koja sadrži masti, uz terapiju za cističnu fibrozu koja im je bila propisana, a nakon razdoblja od 4 do 8 tjedana bez terapije (engl. *washout period*), križno su raspoređeni na drugu terapiju koju su primali sljedećih 8 tjedana. Primjena hipertonične

otopine natrijevog klorida za inhalaciju nije bila dopuštena. U 2. dijelu ispitivanja svi bolesnici primali su ivakaftor dodatnih 16 tjedana kako je navedeno za 1. dio ispitivanja. Trajanje neprekidnog liječenja ivakaftorom iznosilo je 24 tjedna za bolesnike randomizirane u 1. dijelu ispitivanja u skupinu koja je primala slijed liječenja placebo/ivakaftor, a 16 tjedana za bolesnike randomizirane u 1. dijelu u skupinu koja je primala slijed liječenja ivakaftor/placebo.

Uključeno je trideset i devet bolesnika (srednja vrijednost dobi 23 godine) s početnim $FEV_1 \geq 40\%$ predviđene vrijednosti (srednja vrijednost FEV_1 78% od predviđenog [raspon: od 43% do 119%]). Šezdeset i dva posto tih bolesnika (24/39) imalo je mutaciju *F508del* na drugom alelu gena *CFTR*. U 2. dio ispitivanja bilo je uključeno ukupno 36 bolesnika (18 po slijedu liječenja).

U bolesnika koji su u 1. dijelu ispitivanja 770-111 primali placebo, srednja vrijednost postotka predviđenog FEV_1 iznosila je na početku 79,3%, dok je u bolesnika liječenih ivakaftorom iznosila 76,4%. Nakon početka, sveukupna srednja vrijednost iznosila je 76,0% odnosno 83,7%. Srednja vrijednost apsolutne promjene od početka do 8. tjedna u postotku predviđenog FEV_1 (primarna mjera ishoda djelotvornosti) bila je 7,5% u razdoblju liječenja ivakaftorom i -3,2% u razdoblju liječenja placebo. Opažena terapijska razlika (95% CI) između ivakaftora i placeba iznosila je 10,7% (7,3; 14,1) ($p < 0,0001$).

Učinak ivakaftora u cjelokupnoj populaciji u ispitivanju 770-111 (uključujući kao mjere sekundarnih ishoda apsolutnu promjenu u indeksu tjelesne mase (BMI) u 8. tjednu liječenja i apsolutnu promjenu rezultata u respiratornoj domeni mjerenoj upitnikom CFQ-R u 8 tjedana liječenja) te na pojedinačne mutacije (apsolutna promjena u koncentraciji klorida u znoju i u postotku predviđenog FEV_1 u 8. tjednu) prikazan je u tablici 7. Na temelju kliničkog (postotak predviđenog FEV_1) i farmakodinamičkog (klorid u znoju) odgovora na ivakaftor, u bolesnika s mutacijom *G970R* nije se mogla ustanoviti djelotvornost.

Tablica 7: Učinak ivakaftora prema varijablama djelotvornosti u cjelokupnoj populaciji te prema specifičnim mutacijama gena *CFTR*

Apsolutna promjena u postotku predviđenog FEV ₁	BMI (kg/m ²)	Rezultat upitnika CFQ-R u respiratornoj domeni (bodovi)
do 8. tjedna	u 8. tjednu	do 8. tjedna
Svi bolesnici (N = 39) Rezultati prikazani kao srednja vrijednost (95% CI) promjene od početne vrijednosti kod bolesnika liječenih ivakaftorom naspram onoj u bolesnika koji su primali placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Bolesnici razvrstani u skupine prema tipu mutacije (n) Rezultati prikazani kao srednja vrijednost (minimum, maksimum) promjene od početne vrijednosti za bolesnike liječene ivakaftorom u 8. tjednu *:		
Mutacija (n)	Apsolutna promjena u koncentraciji klorida u znoju (mmol/l)	Apsolutna promjena u postotku predviđenog FEV ₁ (postotni bodovi)
	u 8. tjednu	u 8. tjednu
<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)

* Statističko testiranje nije provedeno zbog malog broja pojedinačnih mutacija.

[†] Pokazuje rezultate za jednog bolesnika s mutacijom *G551S* i podatke u vremenskoj točki od 8 tjedana.

^{††} n = 3 za analizu apsolutne promjene u koncentraciji klorida u znoju.

[#] Uzrokuje defekt u prekranju s posljedicom da na površini stanice gotovo ili uopće nema proteina CFTR.

U 2. dijelu ispitivanja 770-111, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV₁ nakon neprekidnog liječenja ivakaftorom u trajanju od 16 tjedana (bolesnici randomizirani u 1. dijelu ispitivanja na slijed liječenja ivakaftor/placebo) iznosila je 10,4% (13,2%). Na kontrolnom pregledu 4 tjedna nakon što je završila primjena ivakaftora, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV₁ u odnosu na 16. tjedan 2. dijela ispitivanja iznosila je -5,9% (9,4%). U bolesnika koji su u 1. dijelu ispitivanja randomizirani na slijed liječenja placebo/ivakaftor, nakon dodatnih 16 tjedana liječenja ivakaftorom došlo je do daljnje promjene srednje vrijednosti (SD) u postotku predviđenog FEV₁ od 3,3% (9,3%). Na kontrolnom pregledu 4 tjedna nakon što je završila primjena ivakaftora, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV₁ u odnosu na 16. tjedan 2. dijela ispitivanja iznosila je -7,4% (5,5%).

Ispitivanje 770-104: ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom i *F508del* mutacijom gena *CFTR*

Ispitivanje 770-104 (dio A) bilo je randomizirano u omjeru 4:1, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze 2 na usporednim skupinama u trajanju od 16 tjedana, u kojem je ivakaftor (150 mg svakih 12 sati) ispitan u 140 bolesnika s CF-om u dobi od 12 ili više godina koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* gena *CFTR* i imali predviđeni FEV₁ ≥ 40%.

Srednja vrijednost apsolutne promjene od početka ispitivanja do 16. tjedna u postotku predviđenog FEV₁ (primarna mjera ishoda djelotvornosti) iznosila je 1,5 postotnih bodova u skupini koja je primala ivakaftor i -0,2 postotna boda u skupini koja je primala placebo. Procijenjena terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 1,7 postotnih bodova (95% CI: -0,6; 4,1); ova razlika nije bila statistički značajna (p = 0,15).

Ispitivanje 770-105: otvoreni produžetak ispitivanja

U ispitivanju 770-105 bolesnici koji su završili s primanjem placeba u ispitivanjima 770-102 i 770-103 prešli su na ivakaftor, dok su bolesnici koji su primali ivakaftor nastavili primati ivakaftor još najmanje 96 tjedana, odnosno, liječenje ivakaftorom trajalo je za bolesnike iz skupine koja je primala placebo/ivakaftor najmanje 96 tjedana, a za bolesnike iz skupine koja je primala ivakaftor/ivakaftor najmanje 144 tjedna.

Stotinu četrdeset i četiri (144) bolesnika iz ispitivanja 770-102 prebačeno je u ispitivanje 770-105; 67 u skupinu placebo/ivakaftor i 77 u skupinu ivakaftor/ivakaftor. Četrdeset i osam (48) bolesnika iz ispitivanja 770-103 prebačeno je u ispitivanje 770-105; 22 u skupinu placebo/ivakaftor i 26 u skupinu ivakaftor/ivakaftor.

Tablica 8 prikazuje rezultate srednje vrijednosti (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV₁ za obje skupine bolesnika. Za bolesnike iz skupine koja je primala placebo/ivakaftor, početna vrijednost postotka predviđene vrijednosti FEV₁ bila je ona iz ispitivanja 770-105, dok je za bolesnike u skupini ivakaftor/ivakaftor početna vrijednost bila ona iz ispitivanja 770-102 i 770-103.

Tablica 8: Učinak ivakaftora na postotak predviđenog FEV₁ u ispitivanju 770-105

Prvotno ispitivanje i terapijska skupina	Trajanje liječenja ivakaftorom (tjedni)	Apsolutna promjena u postotku predviđenog FEV ₁ od početne vrijednosti (postotni bodovi)	
		N	Srednja vrijednost (SD)
Ispitivanje 770-102			
Ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Ispitivanje 770-103			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Terapija se provodila tijekom slijepog, kontroliranog ispitivanja faze 3 u trajanju od 48 tjedana.

[†] Promjena u odnosu na početne vrijednosti iz prethodnog ispitivanja nakon liječenja placeboom od 48 tjedana.

Usporedbom srednje vrijednosti (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV₁ i početnih vrijednosti u ispitivanju 770-105, u bolesnika iz skupine koja je primala ivakaftor/ivakaftor (n = 72), a koji su prebačeni iz ispitivanja 770-102, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV₁ iznosila je 0,0% (9,05), dok je u bolesnika iz skupine koja je primala ivakaftor/ivakaftor (n = 25), a koji su prebačeni iz ispitivanja 770-103, ta vrijednost iznosila 0,6% (9,1). To pokazuje da su bolesnici iz skupine koja je primala ivakaftor/ivakaftor do 144. tjedna održali poboljšanje u postotku predviđenog FEV₁ kakvo je opaženo u 48. tjednu prvotnog ispitivanja (od 0. dana do 48. tjedna). U ispitivanju 770-105 nije bilo dodatnih poboljšanja (od 48. tjedna do 144. tjedna).

U bolesnika iz skupine koja je u ispitivanju 770-102 primala placebo/ivakaftor, stopa pogoršanja plućnih simptoma iskazana na godišnjoj razini bila je viša u prvotnom ispitivanju kada su bolesnici primali placebo (1,34 događaja/godina) nego tijekom kasnijeg ispitivanja 770-105 kada se bolesnici prebačeni na ivakaftor (0,48 događaja/godina od 1. dana do 48. tjedna i 0,67 događaja/godina od 48. do 96. tjedna). U bolesnika iz skupine koja je u ispitivanju 770-102 primala ivakaftor/ivakaftor, stopa pogoršanja plućnih simptoma iskazana na godišnjoj razini bila je 0,57 događaja/godina od 1. dana do 48. tjedna kada su bolesnici primali ivakaftor. Kada su prebačeni u ispitivanje 770-105,

stopa pogoršanja plućnih simptoma iskazana na godišnjoj razini iznosila je 0,91 događaja/godina od 1. dana do 48. tjedna i 0,77 događaja/godina od 48. do 96. tjedna.

U bolesnika koji su prebačeni iz ispitivanja 770-103, broj događaja bio je, sveukupno gledano, mali.

Ispitivanje 770-110: ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom i mutacijom R117H gena CFTR

U ispitivanju 770-110 procijenjeno je 69 bolesnika u dobi od 6 i više godina; 53 (76,8%) bolesnika imalo je mutaciju *F508del* na drugom alelu. Potvrđena varijanta poli-T *R117H* bila je *5T* u 38 bolesnika i *7T* u 16 bolesnika. Na početku je srednja vrijednost predviđenog FEV₁ iznosila 73% (raspon: od 32,5% do 105,5%), a srednja vrijednost dobi bila je 31 godina (raspon: od 6 do 68 godina). Srednja vrijednost apsolutne promjene od početka do 24. tjedna u postotku predviđenog FEV₁ (primarna mjera ishoda djelotvornosti) iznosila je 2,57 postotnih bodova u skupini koja je primala ivakaftor i 0,46 postotnih bodova u skupini koja je primala placebo. Procijenjena terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 2,1 postotnih bodova (95% CI: -1,1; 5,4).

Unaprijed planirana analiza podskupina bila je provedena u bolesnika u dobi od 18 i više godina (26 bolesnika primalo je placebo, a 24 bolesnika ivakaftor). Liječenje ivakaftorom dovelo je do srednje vrijednosti apsolutne promjene postotka predviđenog FEV₁ do 24. tjedna za 4,5 postotnih bodova u skupini koja je primala ivakaftor naspram -0,46 postotnih bodova u skupini koja je primala placebo. Procijenjena terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 5,0 postotnih bodova (95% CI: 1,1; 8,8).

U analizi podskupine bolesnika s potvrđenom genetskom varijantom *R117H-5T*, razlika u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene od početka do 24. tjedna u postotku predviđenog FEV₁ između ivakaftora i placeba iznosila je 5,3% (95% CI: 1,3; 9,3). U bolesnika s potvrđenom genetskom varijantom *R117H-7T* terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 0,2% (95% CI: -8,1; 8,5).

Za sekundarne varijable djelotvornosti nisu opažene terapijske razlike između ivakaftora i placeba u apsolutnoj promjeni BMI-ja od početka do 24. tjedna liječenja ili vremena do prve plućne egzacerbacije. Terapijske razlike opažene su u apsolutnoj promjeni rezultata u respiratornoj domeni CFQ-R-a do 24. tjedna (terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 8,4 [95% CI: 2,2; 14,6] bodova) i srednjoj vrijednosti promjene od početka u koncentraciji klorida u znoju (vidjeti „Farmakodinamički učinci“).

Ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ili s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Djelotvornost i sigurnost ivakaftora u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina procijenjene su u dva klinička ispitivanja; randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna, provedenom u 504 bolesnika koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* (ispitivanje 661-106); i randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo i ivakaftorom kontroliranom, ukriženom (engl. *crossover*) ispitivanju 3 vrste liječenja u 2 razdoblja u trajanju od 8 tjedana, provedenom u 244 bolesnika u dobi od 12 i više godina koji su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju povezanu s rezidualnom aktivnošću CFTR-a (ispitivanje 661-108). Dugoročna sigurnost i djelotvornost kombiniranog režima u obje populacije bolesnika procijenjene su također u otvorenom, dugotrajnom produžetku ispitivanja s prijelazom bolesnika (engl. *rollover*) u trajanju od 96 tjedana (ispitivanje 661-110). Za dodatne podatke vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tezakaftor/ivakaftor.

Djelotvornost i sigurnost primjene ivakaftora u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom u bolesnika u dobi od 12 i više godina ispitivane su u tri randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja faze 3 kontrolirana placebo (bolesnici su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i imali su mutaciju s minimalnom funkcijom na drugom alelu, n = 403) i usporednim lijekom (bolesnici su bili homozigoti za mutaciju *F508del*, n = 107 ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s defektom otvaranja kanala

(engl. *gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR, $n = 258$), u trajanju od 24 (ispitivanje 445-102), 4 (ispitivanje 445-103) odnosno 8 tjedana (ispitivanje 445-104). Bolesnici iz svih ispitivanja bili su prikladni za uključanje u otvorene dugotrajne produžetke ispitivanja s prijelazom bolesnika (engl. *rollover*) (ispitivanje 445-105 ili 445-110). Za dodatne podatke vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

Pedijatrijska populacija

Ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom

Djelotvornost i sigurnost primjene u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost dobi 8,6 godina) procijenjene su u 8-tjednom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 (ispitivanje 661-115) u 67 bolesnika koji su bili randomizirani u omjeru 4:1 na ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ili u zaslijepjenu skupinu. Četrdeset i dva bolesnika bila su homozigoti za mutaciju *F508del* (F/F), a 12 heterozigoti za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju povezanu s rezidualnom aktivnošću CFTR-a (F/RF). Bolesnici su bili prikladni za uključanje u otvoreno ispitivanje s prijelazom bolesnika (engl. *rollover*) u trajanju od 96 tjedana (ispitivanje 661-116, dio A). Za dodatne podatke vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tezakaftor/ivakaftor.

Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Farmakokinetika i sigurnost primjene u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina ($n = 66$) i u onih u dobi od 2 do manje od 6 godina ($n = 75$) koji imaju najmanje jednu mutaciju *F508del* procijenjene su u dva 24-tjedna otvorena ispitivanja (ispitivanje 445-106 i 445-116). Za dodatne podatke vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ivakaftora slična je u zdravih odraslih ispitanika i bolesnika s CF-om.

Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 150 mg zdravim ispitanicima nakon obroka, srednja vrijednost ($\pm$ SD) AUC-a bila je 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a C_{max} 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Nakon doziranja svakih 12 sati, koncentracije ivakaftora u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute su za 3 do 5 dana, uz omjer nakupljanja lijeka u rasponu od 2,2 do 2,9.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene višestrukih doza ivakaftora, izloženost ivakaftoru obično se povećavala s povećanjem doze, od 25 mg svakih 12 sati do 450 mg svakih 12 sati. Kad se davao s hranom koja sadrži masti, izloženost ivakaftoru povećala se približno 2,5 do 4 puta. Kad se primjenjivao istodobno s tezakaftorom i eleksakaftorom, povećanje AUC-a bilo je slično (približno 3 puta odnosno 2,5 do 4 puta). Stoga ivakaftor, kao monoterapiju ili u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, treba primjenjivati s hranom koja sadrži masti. Medijan (raspon) t_{max} iznosi približno 4,0 (3,0; 6,0) sati u sitom stanju.

Bioraspoloživost granula ivakaftora (vrećice 2×75 mg) slična je bioraspoloživosti tableta od 150 mg kad se zdravim odraslim ispitanicima daju s hranom koja sadrži masti. Omjer geometrijskog prosjeka najmanjih kvadrata (90% CI) za granule u odnosu na tablete iznosio je 0,951 (0,839; 1,08) za $\text{AUC}_{0-\infty}$ i 0,918 (0,750; 1,12) za C_{max} . Učinak hrane na apsorpciju ivakaftora sličan je za obje formulacije, tj. tablete i granule.

Distribucija

Približno je 99% ivakaftora vezano za proteine plazme, prvenstveno alfa 1-kiseli glikoprotein i albumin. Ivakaftor se ne veže za ljudske crvene krvne stanice. Nakon peroralne primjene ivakaftora od 150 mg svakih 12 sati tijekom 7 dana zdravim ispitanicima u sitom stanju, srednja vrijednost ($\pm$ SD) prividnog volumena distribucije iznosila je 353 l (122).

Biotransformacija

Ivakaftor se opsežno metabolizira u ljudi. Podaci dobiveni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da ivakaftor prvenstveno metabolizira enzim CYP3A. M1 i M6 dva su glavna metabolita ivakaftora u ljudi. M1 ima približno jednu šestinu jačine ivakaftora i smatra se farmakološki aktivnim. M6 ima manje od jedne pedesetine jačine ivakaftora i ne smatra se farmakološki aktivnim.

Učinak heterozigotnog genotipa CYP3A4*22 na izloženost ivakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru sukladan je učinku istodobne primjene slabog inhibitora CYP3A4, što nije klinički relevantno. Prilagodba doze ivakaftora, tezakaftora ili eleksakaftora ne smatra se potrebnom. Očekuje se da će učinak biti jači u bolesnika s homozigotnim genotipom CYP3A4*22. Međutim, nema dostupnih podataka za te bolesnike.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene u zdravih dobrovoljaca, veći dio ivakaftora (87,8%) eliminirao se stolicom nakon metaboličke konverzije. Glavni metaboliti M1 i M6 činili su približno 65% ukupne doze, pri čemu se 22% eliminiralo u obliku M1, a 43% u obliku M6. Mokraćom se izlučila zanemariva količina ivakaftora u neizmijenjenom izvornom obliku. Prividni terminalni poluvijek eliminacije iznosio je približno 12 sati nakon jednokratne doze u sitom stanju. Prividni klirens (CL/F) ivakaftora bio je sličan u zdravih ispitanika i bolesnika s CF-om. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) CL/F kod jedne doze od 150 mg bila je 17,3 (8,4) l/h u zdravih ispitanika.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ivakaftora uglavnom je linearna s obzirom na vrijeme i dozu, u rasponu od 25 mg do 250 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jednokratne doze od 150 mg ivakaftora, odrasli ispitanici s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadij B, od 7 do 9 bodova) imali su $C_{\max}$ ivakaftora (srednja vrijednost [$\pm$ SD] 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$), sličan onome u zdravih ispitanika podjednake dobi i spola, ali $\text{AUC}_{0-\infty}$ ivakaftora (srednja vrijednost [$\pm$ SD] 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) približno 2 puta veći. Simulacije za predviđanje izloženosti ivakaftoru u stanju dinamičke ravnoteže pokazale su da bi smanjenjem doze sa 150 mg svakih 12 sati na 150 mg jedanput na dan, odrasli s umjerenim oštećenjem funkcije jetre imali vrijednosti $C_{\min}$ u stanju dinamičke ravnoteže slične onima koje se postižu dozom od 150 mg svakih 12 sati u odraslih bez oštećenja jetre.

U ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadij B, od 7 do 9 bodova) nakon višestrukih doza ili tezakaftora i ivakaftora ili ivakaftora, tezakaftora i eleksakaftora tijekom 10 dana, AUC ivakaftora povećao se za približno 50%.

Utjecaj teškog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij C, od 10 do 15 bodova) na farmakokinetiku ivakaftora nije ispitan. Nije poznata veličina povećanja izloženosti u tih bolesnika, ali očekuje se da će biti veća nego ona opažena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Za smjernice o odgovarajućoj primjeni i prilagodbi doze vidjeti tablicu 3 u dijelu 4.2.

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanja farmakokinetike ivakaftora nisu provedena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U ispitivanju farmakokinetike ivakaftora u monoterapiji u ljudi, mokraćom se eliminirala minimalna količina ivakaftora i njegovih metabolita (samo 6,6% ukupne radioaktivnosti otkriveno je u mokraći).

Zanemariva količina ivakaftora izlučila se mokraćom u neizmijenjenom izvornom obliku (manje od 0,01% nakon jednokratne peroralne doze od 500 mg).

Ne preporučuje se prilagodba doze kod blagog i umjerenog oštećenja funkcije bubrega. Preporučuje se oprez kad se ivakaftor primjenjuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od ili jednak 30 ml/min) ili u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Rasna pripadnost

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, rasna pripadnost nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku ivakaftora ni u bolesnika koji su bili bijelci (n = 379) niti u onih koji nisu bili bijelci (n = 29).

Spol

Farmakokinetički parametri ivakaftora slični su u muškaraca i žena.

Starije osobe

U klinička ispitivanja ivakaftora nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 i više godina da bi se moglo odrediti jesu li njihovi farmakokinetički parametri slični onima u mlađih odraslih osoba.

Farmakokinetički parametri ivakaftora u kombinaciji s tezakaftorom u starijih bolesnika (u dobi od 65 do 72 godine) usporedivi su s onima u mlađih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Predviđena izloženost ivakaftoru određena pomoću analize odjeljaka na temelju opaženih koncentracija ivakaftora u ispitivanjima faze 2 i 3, prikazana je po dobnim skupinama u tablici 9.

Tablica 9: Srednja vrijednost (SD) izloženosti ivakaftoru po dobnim skupinama

Dobna skupina	Doza	C_{min, ss} (µg/ml)	AUC_{0-12h, ss} (µg·h/ml)
od 1 do manje od 2 mjeseca (≥ 3 kg)*	13,4 mg svaka 24 sata	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
od 2 do manje od 4 mjeseca (≥ 3 kg)*	13,4 mg svakih 12 sati	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
od 4 do manje od 6 mjeseci (≥ 5 kg)*	25 mg svakih 12 sati	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
od 6 do manje od 12 mjeseci (≥ 5 kg do < 7 kg) ‡	25 mg svakih 12 sati	0,336	5,41
od 6 do manje od 12 mjeseci (7 kg do < 14 kg)	50 mg svakih 12 sati	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
od 12 do manje od 24 mjeseca (7 kg do < 14 kg)	50 mg svakih 12 sati	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
od 12 do manje od 24 mjeseca (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg svakih 12 sati	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
od 2 do 5 godina (< 14 kg)	50 mg svakih 12 sati	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
od 2 do 5 godina (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg svakih 12 sati	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
od 6 do 11 godina [§] (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg svakih 12 sati	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)

Dobna skupina	Doza	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (µg·h/ml)
od 6 do 11 godina [§] (≥ 25 kg)	150 mg svakih 12 sati	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
od 12 do 17 godina	150 mg svakih 12 sati	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
odrasli (u dobi ≥ 18 godina)	150 mg svakih 12 sati	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Bolesnici u dobi od 1 do manje od 6 mjeseci bili su gestacijske dobi ≥ 37 tjedana.

† Izloženosti u dobnoj skupini od 1 do manje od 4 mjeseca predikcije su dobivene iz simulacija iz fiziološki utemeljenog farmakokinetičkog modela, u kojem su upotrijebljeni podaci za tu dobnu skupinu.

‡ Vrijednosti se temelje na podacima dobivenim za jednog bolesnika; standardna devijacija nije navedena.

§ Izloženosti u dobnoj skupini od 6 do 11 godina predikcije su na temelju simulacija iz modela populacijske farmakokinetike, pri čemu su se upotrebljavali podaci dobiveni za ovu dobnu skupinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Trudnoća i plodnost

Ivakaftor je bio povezan s blagim sniženjem težine sjemenskih mjehurića, sniženjem ukupnog indeksa plodnosti i broja trudnoća u ženki parenih s liječenim mužjacima i značajnim smanjenjem broja žutih tijela i mjesta implantacije s posljedičnim smanjenjem prosječne veličine okota i prosječnog broja preživjelih embrija po okotu u liječenih ženki. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) na plodnost odgovara razini izloženosti približno 4 puta većoj od sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kad se ivakaftor primjenjuje kao monoterapija u odraslih osoba pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD). U skotnih ženki štakora i kunića opažen je placentalni prijenos ivakaftora.

Perinatalni i postnatalni razvoj

Ivakaftor je smanjio indekse preživljenja i laktacije i uzrokovao smanjenje tjelesne težine mladunčadi. NOAEL za preživljenje i rast potomaka odgovara razini izloženosti oko 3 puta većoj od sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kad se ivakaftor primjenjivao kao monoterapija u odraslih osoba pri MRHD-u.

Ispitivanja u juvenilnih životinja

Nalazi katarakte opaženi su u mladim štakora koji su od 7. do 35. postnatalnog dana bili izloženi razinama ivakaftora koje su iznosile 0,22 puta MRHD na temelju sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kad se ivakaftor primjenjivao kao monoterapija. Ovaj nalaz nije bio opažen u fetusa ženki štakora liječenih ivakaftorom od 7. do 17. dana gestacije, u mladunčadi štakora izložene ivakaftoru putem ingestije mlijeka do 20. postnatalnog dana, u štakora starih 7 tjedana ili u pasa u dobi od 3,5 do 5 mjeseci liječenih ivakaftorom. Moguća važnost ovih nalaza u ljudi nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
hipromelozaacetatsukcinat

karmelozanatrij, umrežena
natrijev laurilsulfat (E487)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (PEG 3350)
talk
indigo carmine aluminum lake (E132)
karnauba vosak

Tinta za označivanje

šelak
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol (E1520)
amonijak, koncentrirana otopina

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete pakirane su u termoformnom (poliklorotrifluoroetilen [PCTFE]/folija) blisteru ili bočici od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorenoj polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu, s termički zalijepljenom nepropusnom folijom i molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje.

Kalydeco 75 mg filmom obložene tablete

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- pakiranje s blister karticama koje sadrži 28 filmom obloženih tableta

Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

- pakiranje s blister karticama koje sadrži 28 filmom obloženih tableta
- pakiranje s blisterima koje sadrži 56 filmom obloženih tableta
- bočica koja sadrži 56 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. srpnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici
Kalydeco 25 mg granule u vrećici
Kalydeco 50 mg granule u vrećici
Kalydeco 59,5 mg granule u vrećici
Kalydeco 75 mg granule u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 13,4 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 19,7 mg laktoza hidrata.

Kalydeco 25 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 25 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 36,6 mg laktoza hidrata.

Kalydeco 50 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 50 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 73,2 mg laktoza hidrata.

Kalydeco 59,5 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 59,5 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 87,3 mg laktoza hidrata.

Kalydeco 75 mg granule u vrećici

Jedna vrećica sadrži 75 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži 109,8 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granula u vrećici (granula).

Bijele do gotovo bijele granule približnog promjera 2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kalydeco granule indicirane su:

- kao monoterapija za liječenje cistične fibroze (CF) u dojenčadi u dobi od najmanje mjesec dana, male djece i djece tjelesne težine od 3 kg do manje od 25 kg koja u genu *CFTR* (transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze, engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) imaju mutaciju *R117H* ili jednu od sljedećih mutacija (III. klase) zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ili *S549R* (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)
- u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom za liječenje cistične fibroze (CF) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina koji imaju najmanje jednu mutaciju *F508del* u genu *CFTR* (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Kalydeco smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju cistične fibroze. Ako genotip bolesnika nije poznat, potrebno je napraviti genotipizaciju pomoću točne i validirane metode prije početka liječenja kako bi se potvrdilo postojanje neke od navedenih mutacija najmanje jednog alela gena *CFTR* (vidjeti dio 4.1). Fazu varijante poli-T identificirane kod mutacije *R117H* treba utvrditi u skladu s lokalnim kliničkim preporukama.

Doziranje

Preporuke za doziranje prikazane su u tablici 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje

Dob	Tjelesna težina	Jutarnja doza	Večernja doza
Ivakaftor kao monoterapija			
od 1 do manje od 2 mjeseca	≥ 3 kg	jedna vrećica granula ivakaftor 13,4 mg	nema večernje doze
od 2 do manje od 4 mjeseca	≥ 3 kg	jedna vrećica granula ivakaftor 13,4 mg	jedna vrećica granula ivakaftor 13,4 mg
od 4 do manje od 6 mjeseci	≥ 5 kg	jedna vrećica granula ivakaftor 25 mg	jedna vrećica granula ivakaftor 25 mg
od 6 i više mjeseci	≥ 5 kg do < 7 kg	jedna vrećica granula ivakaftor 25 mg	jedna vrećica granula ivakaftor 25 mg
	≥ 7 kg do < 14 kg	jedna vrećica granula ivakaftor 50 mg	jedna vrećica granula ivakaftor 50 mg
	≥ 14 kg do < 25 kg	jedna vrećica granula ivakaftor 75 mg	jedna vrećica granula ivakaftor 75 mg
	≥ 25 kg	Za dodatne informacije pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za Kalydeco tablete	
Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom			
od 2 godine do manje od 6 godina	od 10 kg do < 14 kg	jedna vrećica granula ivakaftor 60 mg / tezakaftor 40 mg / eleksakaftor 80 mg	jedna vrećica granula ivakaftor 59,5 mg
	≥ 14 kg	jedna vrećica granula ivakaftor 75 mg / tezakaftor	jedna vrećica granula ivakaftor 75 mg

Dob	Tjelesna težina	Jutarnja doza	Večernja doza
		50 mg / eleksakaftor 100 mg	

Jutarnju i večernju dozu treba uzeti u razmaku od približno 12 sati s hranom koja sadrži masti (vidjeti „Način primjene“).

Propuštena doza

Ako je od propuštene jutarnje ili večernje doze prošlo 6 sati ili manje, bolesniku treba savjetovati da propuštenu dozu uzme čim prije, a sljedeću dozu zatim prema uobičajenom rasporedu. Ako je prošlo više od 6 sati od vremena kad se doza obično uzima, bolesniku treba savjetovati da pričeka do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Bolesnicima koji uzimaju Kalydeco u kombiniranom režimu treba savjetovati da ne uzmu istodobno više od jedne doze jednog ili drugog lijeka.

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A

Tijekom istodobne primjene s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A, dozu ivakaftora treba prilagoditi kako je detaljno prikazano u tablici 2 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Tablica 2: Preporuke za doziranje kod istodobne primjene s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A

Dob/težina	Umjereni inhibitori CYP3A	Jaki inhibitori CYP3A
Ivakaftor kao monoterapija		
od 1 do manje od 6 mjeseci	Primjena se ne preporučuje.	Primjena se ne preporučuje.
od 6 i više mjeseci, ≥ 5 kg do < 7 kg	Jedna vrećica granula ivakaftora od 25 mg jednom dnevno. Nema večernje doze ivakaftora.	Jedna vrećica granula ivakaftora od 25 mg dvaput tjedno. Nema večernje doze ivakaftora.
od 6 i više mjeseci, ≥ 7 kg do < 14 kg	Jedna vrećica granula ivakaftora od 50 mg jednom dnevno. Nema večernje doze ivakaftora.	Jedna vrećica granula ivakaftora od 50 mg dvaput tjedno. Nema večernje doze ivakaftora.
od 6 i više mjeseci, ≥ 14 kg to < 25 kg	Jedna vrećica granula ivakaftora od 75 mg jednom dnevno. Nema večernje doze ivakaftora.	Jedna vrećica granula ivakaftora od 75 mg dvaput tjedno. Nema večernje doze ivakaftora.
Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom		
od 2 godine do manje od 6 godina, od 10 kg do < 14 kg	Naizmjenice svaki dan: - jedno jutro jedna vrećica granula ivakaftor 60 mg / tezakaftor 40 mg / eleksakaftor 80 mg - sljedeće jutro jedna vrećica granula ivakaftor od 59,5 mg Nema večernje doze ivakaftora.	Jedna vrećica granula ivakaftor 60 mg / tezakaftor 40 mg / eleksakaftor 80 mg dvaput tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.

Dob/težina	Umjereni inhibitori CYP3A	Jaki inhibitori CYP3A
od 2 godine do manje od 6 godina, ≥ 14 kg	Naizmjenice svaki dan: - jedno jutro jedna vrećica granula ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg - sljedeće jutro jedna vrećica granula ivakaftor od 75 mg Nema večernje doze ivakaftora.	Jedna vrećica granula ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg dvaput tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji ili jednak 30 ml/min) ili u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika u dobi od 6 i više mjeseci s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) nije potrebna prilagodba doze. Liječenje ivakaftorom ne preporučuje se u bolesnika u dobi od 1 do manje od 6 mjeseci bez obzira na razinu oštećenja funkcije jetre.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) ili s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), dozu ivakaftora treba prilagoditi kako je detaljno prikazano u tablici 3 (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Tablica 3: Preporuke za doziranje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre

Dob/težina	Umjereno oštećenje (Child-Pugh stadij B)	Teško oštećenje (Child-Pugh stadij C)
Ivakaftor kao monoterapija		
od 1 do manje od 6 mjeseci	Primjena se ne preporučuje.	Primjena se ne preporučuje.
od 6 i više mjeseci, ≥ 5 kg do < 7 kg	Jedna vrećica granula ivakaftora od 25 mg jednom dnevno. Nema večernje doze ivakaftora.	Primjena se ne preporučuje, osim kad se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, jednu vrećicu granula ivakaftora od 25 mg uzimati svaki drugi dan prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Nema večernje doze ivakaftora.

Dob/težina	Umjereno oštećenje (Child-Pugh stadij B)	Teško oštećenje (Child-Pugh stadij C)
od 6 i više mjeseci, ≥ 7 kg do < 14 kg	Jedna vrećica granula ivakaftora od 50 mg jednom dnevno. Nema večernje doze ivakaftora.	Primjena se ne preporučuje , osim kad se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, jednu vrećicu granula ivakaftora od 50 mg uzimati svaki drugi dan prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Nema večernje doze ivakaftora.
od 6 i više mjeseci, ≥ 14 kg do < 25 kg	Jedna vrećica granula ivakaftora od 75 mg jednom dnevno. Nema večernje doze ivakaftora.	Primjena se ne preporučuje , osim kad se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, jednu vrećicu granula ivakaftora od 75 mg uzimati svaki drugi dan prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Nema večernje doze ivakaftora.
Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom		
od 2 godine do manje od 6 godina, od 10 kg do < 14 kg	Primjena se ne preporučuje , osim kad se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, dozu treba prilagoditi kako slijedi: • 1. – 3. dan: jedna vrećica granula ivakaftor 60 mg / tezakaftor 40 mg / eleksakaftor 80 mg svaki dan • 4. dan: nema doze • 5. i 6. dan: jedna vrećica granula ivakaftor 60 mg / tezakaftor 40 mg / eleksakaftor 80 mg svaki dan • 7. dan: nema doze Doziranje prema gornjem rasporedu ponoviti svaki tjedan. Nema večernje doze ivakaftora.	Ne smije se primjenjivati.

Dob/težina	Umjereno oštećenje (Child-Pugh stadij B)	Teško oštećenje (Child-Pugh stadij C)
od 2 godine do manje od 6 godina, ≥ 14 kg	Primjena se ne preporučuje, osim kad se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, dozu treba prilagoditi kako slijedi: • 1. – 3. dan: jedna vrećica granula ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg svaki dan • 4. dan: nema doze • 5. i 6. dan: jedna vrećica granula ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg svaki dan • 7. dan: nema doze Doziranje prema gornjem rasporedu ponoviti svaki tjedan. Nema večernje doze ivakaftora.	Ne smije se primjenjivati.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ivakaftora kao monoterapije nisu ustanovljene ni u djece mlađe od mjesec dana ni u djece mlađe od 6 mjeseci koja su prijevremeno rođena (gestacijske dobi manje od 37 tjedana), a ni u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom u djece mlađe od 2 godine. Nema dostupnih podataka.

Za bolesnike mlađe od 6 godina s mutacijom *R117H* gena *CFTR* podaci su ograničeni. Dostupni podaci za bolesnike u dobi od 6 i više godina opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Jedna vrećica samo je za jednokratnu primjenu.

Jednu vrećicu s granulama treba pomiješati s 5 ml meke hrane ili tekućine primjerene dobi i odmah sve pojesti ili popiti. Hrana ili tekućina trebaju biti na sobnoj temperaturi ili nižoj. Ako se ne uzme odmah, pokazalo se da je mješavina stabilna jedan sat i stoga je treba uzeti u tom vremenu. Neposredno prije ili neposredno poslije doziranja treba pojesti obrok ili međuobrok koji sadrži masti.

Za vrijeme liječenja treba izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejp (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U ispitivanja 770-102, 770-103, 770-111 i 770-108 bili su uključeni samo bolesnici s cističnom fibrozom koji su imali mutaciju *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*

ili *S549R* zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala (III. klasa mutacija) ili mutaciju *G970R* na najmanje jednom alelu gena *CFTR* (vidjeti dio 5.1).

Ispitivanje 770-110 pružilo je manje dokaza o pozitivnom učinku ivakaftora u bolesnika s mutacijom *R117H-7T* povezanom s manje teškim oblikom bolesti (vidjeti dio 5.1).

Ispitivanje 770-111 uključilo je četiri bolesnika s mutacijom *G970R*. U tri od četiri bolesnika promjena rezultata testa koncentracije klorida u znoju iznosila je < 5 mmol/l i ta skupina nije pokazala klinički važno poboljšanje vrijednosti FEV₁ nakon 8 tjedana liječenja. U bolesnika s mutacijom *G970R* gena *CFTR* nije se mogla ustanoviti klinička djelotvornost (vidjeti dio 5.1).

Rezultati ispitivanja faze 2 o djelotvornosti u bolesnika s CF-om koji su homozigoti za *F508del* mutaciju gena *CFTR* pokazali su da nije bilo statistički značajne razlike u FEV₁ tijekom 16 tjedana liječenja ivakaftorom u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1). Stoga se ne preporučuje monoterapija ivakaftorom u tih bolesnika.

Povišene transaminaze i oštećenje jetre

U bolesnika s cirozom i portalnom hipertenzijom zabilježeno je zatajenje jetre dok su uzimali ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, koje je dovelo do transplantacije. U bolesnika s postojećom uznapredovalom bolešću jetre (npr. s cirozom, portalnom hipertenzijom) ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom i samo ako se očekuje da će korist biti veća od rizika. Ako se ova terapija primjenjuje u takvih bolesnika, potrebno ih je pomno pratiti nakon početka liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Bolesnici s cističnom fibrozom često imaju umjereno povišene transaminaze (alanin transaminazu [ALT] ili aspartat transaminazu [AST]). Povišenja transaminaza opažena su u nekih bolesnika liječenih ivakaftorom u monoterapiji i u kombiniranim režimima s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. U bolesnika koji uzimaju ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom ta su povišenja ponekad bila povezana s istodobnim povišenjem ukupnog bilirubina. Stoga se u svih bolesnika preporučuju procjene transaminaza (ALT i AST) i ukupnog bilirubina prije početka liječenja ivakaftorom, svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja i jedanput godišnje nakon toga. U svih bolesnika s bolešću jetre ili povišenjem transaminaza u anamnezi potrebno je razmotriti češće praćenje testova jetrene funkcije. U slučaju značajnog povišenja vrijednosti transaminaza (npr. bolesnici s vrijednostima ALT ili AST > 5 puta gornje granice normale [GGN] ili ALT ili AST > 3 puta GGN s bilirubinom > 2 puta GGN), potrebno je prekinuti primjenu i pažljivo kontrolirati laboratorijske nalaze sve dok se poremećaj ne povuče. Nakon normalizacije vrijednosti transaminaza potrebno je razmotriti koristi i rizike od nastavka liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se primjena ivakaftora kao monoterapije u bolesnika u dobi od 1 do manje od 6 mjeseci bez obzira na razinu oštećenja funkcije jetre. Primjena ivakaftora kao monoterapije ne preporučuje se u bolesnika u dobi od 6 i više mjeseci tjelesne težine manje od 25 kg s teškim oštećenjem funkcije jetre, osim ako se očekuje da će korist od liječenja biti veća od rizika. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se liječiti ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom (vidjeti tablicu 3 u dijelu 4.2 i dijelove 4.8 i 5.2).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne preporučuje se primjena ivakaftora u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. Liječenje treba razmotriti samo kad postoji izrazita medicinska potreba i ako se očekuje da će korist biti veća od rizika. Ako se primjenjuje, to treba biti s oprezom i u sniženoj dozi (vidjeti tablicu 3 u dijelu 4.2 i dijelove 4.8 i 5.2).

Depresija

Depresija (uključujući suicidalnu ideaciju i pokušaj suicida) zabilježena je u bolesnika liječenih ivakaftorom, a osobito kad se primjenjuje u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, obično s nastupom unutar tri mjeseca od početka liječenja, i u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti. U nekim su se slučajevima simptomi smanjili nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja. Bolesnike (i njegovatelje) potrebno je upozoriti na potrebu praćenja moguće pojave depresivnog raspoloženja, suicidalnih misli ili neuobičajenih promjena u ponašanju i na to da odmah zatraže savjet liječnika ako su ti simptomi prisutni.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se oprez za vrijeme primjene ivakaftora u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili terminalnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Bolesnici nakon presađivanja organa

Ivakaftor nije ispitan u bolesnika s cističnom fibrozom kojima je presađen organ. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s presađenim organom. Vidjeti dio 4.5 za interakcije s ciklosporinom ili takrolimusom.

Događaji osipa

Incidencija događaja osipa kada se ivakaftor primjenjivao u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom bila je viša u žena nego u muškaraca, a osobito u žena koje uzimaju hormonske kontraceptive. Uloga hormonskih kontraceptiva u pojavi osipa ne može se isključiti. U bolesnika koje uzimaju hormonske kontraceptive i razviju osip, potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i prekid uzimanja hormonskih kontraceptiva. Nakon što se osip povuče, valja razmotriti je li terapiju ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom odgovarajuće nastaviti bez hormonskih kontraceptiva. Ako se osip ne vrati, može se razmotriti ponovno uzimanje hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8).

Interakcije lijekova

Induktori CYP3A

Izloženost ivakaftoru značajno je smanjena kod istodobne primjene induktora CYP3A, što može rezultirati gubitkom djelotvornosti ivakaftora. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena ivakaftora s jakim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori CYP3A

Izloženost ivakaftoru je povećana kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A. Doza ivakaftora mora se prilagoditi kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.5). Liječenje ivakaftorom u monoterapiji ne preporučuje se u bolesnika u dobi od 1 do manje od 6 mjeseci koji se liječe jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A.

Pedijatrijska populacija

Slučajevi zamućenja leće/katarakte koje nisu prirođene, bez utjecaja na vid, zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika liječenih ivakaftorom i režimima koji sadrže ivakaftor. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida i izloženost zračenju), mogući rizik koji se može pripisati liječenju ivakaftorom ne može se isključiti. U pedijatrijskih bolesnika koji započinju liječenje ivakaftorom, preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja (vidjeti dio 5.3).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ivakaftor je supstrat CYP3A4 i CYP3A5. On je slabi inhibitor CYP3A i P-glikoproteina (P-gp) i mogući inhibitor CYP2C9. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da ivakaftor nije supstrat P-gp-a.

Lijekovi koji utječu na farmakokinetiku ivakaftora

Induktori CYP3A

Istodobna primjena ivakaftora s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A, smanjila je izloženost ivakaftoru (AUC) za 89%, i smanjila izloženost hidroksimetil-ivakaftoru (M1) u manjoj mjeri nego ivakaftoru. Ne preporučuje se istodobna primjena ivakaftora s jakim induktorima CYP3A, kao što su rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospina trava (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se prilagodba doze kad se ivakaftor primjenjuje s umjerenim ili slabim induktorima CYP3A.

Inhibitori CYP3A

Ivakaftor je osjetljiv supstrat CYP3A. Istodobna primjena s ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A, povećala je izloženost ivakaftoru (mjerenu kao površina ispod krivulje [AUC]) 8,5 puta, i povećala izloženost M1 u manjoj mjeri nego ivakaftoru. Istodobna primjena s flukonazolom, umjerenim inhibitorom CYP3A, povećala je izloženost ivakaftoru 3 puta i povećala izloženost M1 u manjoj mjeri nego ivakaftoru. Preporučuje se sniziti dozu ivakaftora kad se primjenjuje istodobno s jakim inhibitorima CYP3A kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin i klaritromicin, kao i kad se primjenjuje s umjerenim inhibitorima CYP3A kao što su flukonazol, eritromicin i verapamil. Liječenje ivakaftorom u monoterapiji ne preporučuje se kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A u bolesnika u dobi od 1 do manje od 6 mjeseci (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.4).

Istodobna primjena ivakaftora sa sokom od grejpa, koji sadrži jednu ili više komponenti koje umjereno inhibiraju CYP3A, može povećati izloženost ivakaftoru. Tijekom liječenja ivakaftorom potrebno je izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejp (vidjeti dio 4.2).

Mogućnost interakcije ivakaftora s prijenosnicima

In vitro ispitivanja pokazala su da ivakaftor nije supstrat OATP1B1 ili OATP1B3. Ivakaftor i njegovi metaboliti supstrati su proteina rezistencije raka dojke na lijekove (BCRP) *in vitro*. Zbog njegove velike intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da se izluči nepromijenjen, ne očekuje se da će istodobna primjena inhibitora BCRP-a izmijeniti izloženost ivakaftoru i metabolitu M1-IVA, dok se za moguće promjene izloženosti metabolitu M6-IVA ne očekuje da će biti klinički relevantne.

Ciprofloksacin

Istodobna primjena ciprofloksacina s ivakaftorom nije utjecala na izloženost ivakaftoru. Nije potrebna prilagodba doze kada se ivakaftor primjenjuje istodobno s ciprofloksacinom.

Lijekovi na koje utječe ivakaftor

Primjena ivakaftora može povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi supstrati CYP2C9 i/ili P-gp-a i/ili CYP3A, što može pojačati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave.

Supstrati CYP2C9

Ivakaftor može inhibirati CYP2C9. Stoga se preporučuje praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) tijekom istodobne primjene varfarina s ivakaftorom. Drugi lijekovi kojima izloženost može biti povećana uključuju glimepirid i glipizid; te je lijekove potrebno primjenjivati uz oprez.

Digoksin i drugi supstrati P-gp-a

Istodobna primjena s digoksinom, osjetljivim supstratom P-gp-a, povećala je izloženost digoksinu 1,3 puta, sukladno slaboj inhibiciji P-gp-a ivakaftorom. Primjena ivakaftora može povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi supstrati P-gp-a, što može pojačati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Oprez i odgovarajući nadzor bolesnika potrebni su i kad se primjenjuje istodobno s digoksinom ili drugim supstratima P-gp-a uskog terapijskog indeksa, kao što su ciklosporin, everolimus, sirolimus ili takrolimus.

Supstrati CYP3A

Istodobna primjena s (oralnim) midazolamom, osjetljivim supstratom CYP3A, povećala je izloženost midazolamu 1,5 puta, sukladno slaboj inhibiciji CYP3A ivakaftorom. Nije potrebna prilagodba doze supstrata CYP3A poput midazolama, alprazolama, diazepama ili triazolama kad se primjenjuju istodobno s ivakaftorom.

Hormonski kontraceptivi

Ispitana je primjena ivakaftora s estrogensko-progesteronskim oralnim kontraceptivom i ustanovljeno je da ivakaftor nema značajan učinak na izloženost oralnom kontraceptivu. Stoga nije potrebna prilagodba doze oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ivakaftora u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu ivakaftora tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se ivakaftor izlučuje u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili će se prekinuti liječenje/suzdržati od liječenja ivakaftorom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku ivakaftora na plodnost u ljudi. Ivakaftor je utjecao na plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ivakaftor malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ivakaftor može uzrokovati omaglicu (vidjeti dio 4.8), pa stoga bolesnicima koji osjete omaglicu treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u bolesnika u dobi od 6 i više godina jesu: glavobolja (23,9%), orofaringealni bol (22,0%), infekcija gornjih dišnih puteva (22,0%), kongestija nosa (20,2%), bol u abdomenu (15,6%), nazofaringitis (14,7%), proljev (12,8%), omaglica (9,2%), osip (12,8%) i bakterije u iskašljaju (12,8%). Transaminaze su bile povišene u 12,8% bolesnika liječenih ivakaftorom naspram 11,5% bolesnika koji su primali placebo.

U bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, najčešće nuspojave bile su kongestija nosa (26,5%), infekcija gornjih dišnih puteva (23,5%), povišene transaminaze (14,7%), osip (11,8%) i bakterije u iskašljaju (11,8%).

Ozbiljne nuspojave uključivale su bol u abdomenu (0,9%) i povišene vrijednosti transaminaza (1,8%) u bolesnika koji su primali ivakaftor, dok su u 1,5% bolesnika u dobi od 12 i više godina liječenih kombiniranim režimom ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor zabilježene ozbiljne nuspojave osipa (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

U tablici 4 navedene su nuspojave opažene uz ivakaftor u kliničkim ispitivanjima (placebom kontroliranim i nekontroliranim ispitivanjima) u kojima se izloženost ivakaftoru kretala u rasponu od 16 tjedana do 144 tjedna. Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 4: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih puteva	vrlo često
	nazofaringitis	vrlo često
	influenca*	često
	rinitis	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija*	često
Psijhijatrijski poremećaji	depresija	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
	omaglica	vrlo često
Poremećaji uha i labirinta	bol u uhu	često
	nelagoda u uhu	često
	tinitus	često
	hiperemija ušnog bubnjača	često
	vestibularni poremećaj	često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kongestija uha	manje često
	orofaringealni bol	vrlo često
	kongestija nosa	vrlo često
	poremećeno disanje*	često
	rinoreja*	često
	kongestija sinusa	često
	crvenilo ždrijela	često
Poremećaji probavnog sustava	piskanje*	često
	bol u abdomenu	vrlo često
	proljev	vrlo često
	bol u gornjem dijelu abdomena*	često
Poremećaji jetre i žuči	flatulencija*	često
	povišene transaminaze	vrlo često
	povišena alanin aminotransferaza*	vrlo često
	povišena aspartat aminotransferaza*	često
	oštećenje jetre†	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	povišen ukupni bilirubin†	nepoznato
	osip	vrlo često
	akne*	često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	pruritus*	često
	kvržica u dojci	često
	upala dojki	manje često
	ginekomastija	manje često
	poremećaj bradavice	manje često
	bolnost bradavice	manje često
Pretrage	bakterije u iskašljaju	vrlo često
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi*	često
	povišen krvni tlak*	manje često

* Nuspojava i učestalost zabilježene u kliničkim ispitivanjima ivakaftora u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom.

† Oštećenje jetre (povišenja vrijednosti ALT i AST i ukupnog bilirubina) zabilježeno u podacima nakon stavljanja lijeka u promet za ivakaftor u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. To je uključivalo i zatajenje jetre s posljedičnom transplantacijom u jednog bolesnika s otprije postojećom cirozom i portalnom hipertenzijom. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Opis odabranih nuspojava

Povišene vrijednosti transaminaza

Tijekom placebom kontroliranih ispitivanja 770-102 i 770-103 u trajanju od 48 tjedana u bolesnika u dobi od 6 i više godina, incidencija najviših vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 ili > 3 puta GGN iznosila je 3,7%, 3,7% odnosno 8,3% u bolesnika liječenih ivakaftorom i 1,0%, 1,9% odnosno 8,7% u bolesnika koji su primali placebo. Dva bolesnika, jedan koji je primao placebo i jedan liječen ivakaftorom, trajno su prekinula liječenje zbog povišenih transaminaza za > 8 puta GGN. Nijedan bolesnik liječen ivakaftorom nije imao povišene transaminaze > 3 puta GGN povezane s povišenjem ukupnog bilirubina za > 1,5 puta GGN. U bolesnika liječenih ivakaftorom, povišene transaminaze do 5 puta GGN većinom su se povukle bez prekida liječenja. Doziranje ivakaftora bilo je prekinuto u većine bolesnika s povišenjem transaminaza za > 5 puta GGN. U svim slučajevima u kojima je zbog povišenih transaminaza doziranje bilo prekinuto i kasnije nastavljeno, primjena ivakaftora mogla se uspješno nastaviti (vidjeti dio 4.4).

Tijekom placebom kontroliranih ispitivanja tezakaftora/ivakaftora faze 3 (u trajanju do 24 tjedna), incidencija najviših vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 ili > 3 puta GGN bila je 0,2%, 1,0% odnosno 3,4% u bolesnika liječenih tezakaftorom/ivakaftorom i 0,4%, 1,0% odnosno 3,4% u

bolesnika koji su primali placebo. Jedan bolesnik (0,2%) koji je primao terapiju i 2 bolesnika (0,4%) koja su primala placebo, trajno su prekinuli liječenje zbog povišenih transaminaza. Ni u jednog bolesnika liječenog tezakaftorom/ivakaftorom nije došlo do povišenja transaminaza > 3 puta GGN povezanog s povišenjem ukupnog bilirubina za > 2 puta GGN.

Tijekom 24-tjednog placebom kontroliranog ispitivanja ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora faze 3, ti su postotci iznosili 1,5%, 2,5% i 7,9% u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 1,0%, 1,5% i 5,5% u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija nuspojava povišenja transaminaza bila je 10,9% u bolesnika liječenih ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 4,0% u bolesnika koji su primali placebo.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi prekida liječenja ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom zbog povišenih transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Događaji osipa

U ispitivanju 445-102, incidencija događaja osipa (npr. osip, pruritički osip) iznosila je 10,9% u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 6,5% u bolesnika koji su primali placebo. Događaji osipa bili su uglavnom blage do umjerene težine. Incidencija događaja osipa prema spolu bolesnika iznosila je u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom 5,8% u muškaraca i 16,3% u žena, a u bolesnika koji su primali placebo 4,8% u muškaraca i 8,3% u žena. U bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, incidencija događaja osipa iznosila je 20,5% u žena koje su uzimale hormonske kontraceptive i 13,6% u žena koje ih nisu uzimale (vidjeti dio 4.4).

Povišena kreatin fosfokinaza

U ispitivanju 445-102, incidencija maksimalne vrijednosti kreatin fosfokinaze > 5 puta GGN iznosila je 10,4% u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 5,0% u bolesnika koji su primali placebo. Opažena povišenja vrijednosti kreatin fosfokinaze bila su uglavnom prolazna i asimptomatska i u mnogo slučajeva povišenjima je prethodila tjelesna aktivnost. Ni u jednog bolesnika liječenog ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom povišena vrijednost kreatin fosfokinaze nije dovela do prestanka liječenja.

Povišen krvni tlak

U ispitivanju 445-102, najveće povećanje srednje vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti iznosilo je 3,5 mmHg odnosno 1,9 mmHg u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom (početna vrijednost: 113 mmHg sistolički tlak i 69 mmHg dijastolički tlak) i 0,9 mmHg odnosno 0,5 mmHg u bolesnika koji su primali placebo (početna vrijednost: 114 mmHg sistolički i 70 mmHg dijastolički tlak).

Udio bolesnika kojima je u najmanje dva mjerenja izmjeren sistolički krvni tlak > 140 mmHg ili dijastolički krvni tlak > 90 mmHg iznosio je 5,0% odnosno 3,0% u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom u usporedbi s 3,5% odnosno 3,5% bolesnika koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Ivakaftor u monoterapiji

Sigurnost primjene ivakaftora u monoterapiji tijekom 24 tjedna procijenjena je u 43 bolesnika u dobi između 1 i manje od 24 mjeseca (7 od njih bilo je mlađe od 4 mjeseca), 34 bolesnika u dobi između 2 i manje od 6 godina, 61 bolesnika u dobi između 6 i manje od 12 godina te 94 bolesnika u dobi između 12 i manje od 18 godina.

Među pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 1 i više mjeseci sigurnosni profil uglavnom je dosljedan i također sukladan onome u odraslih bolesnika.

Incidencija povišenja transaminaza (ALT ili AST) opažena u ispitivanjima 770-103, 770-111 i 770-110 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina), ispitivanju 770-108 (bolesnici u dobi od 2 do manje od 6 godina) i ispitivanju 770-124 (bolesnici u dobi od 1 do manje od 24 mjeseca) prikazana je u tablici 5. U placebom kontroliranim ispitivanjima, incidencija povišenja transaminaza bila je slična između bolesnika liječenih ivakaftorom (15,0%) i onih koji su primali placebo (14,6%). Povišenja vršnih vrijednosti na testovima jetrene funkcije bila su uglavnom veća u pedijatrijskih bolesnika nego u bolesnika starije dobi. U svim populacijama povišenja vršnih vrijednosti na testovima jetrene funkcije vratila su se na početne vrijednosti nakon prekida primjene, i u gotovo svim slučajevima u kojima je doziranje bilo prekinuto zbog povišenih transaminaza i kasnije nastavljeno, s doziranjem ivakaftora moglo se uspješno nastaviti (vidjeti dio 4.4). Opaženi su slučajevi koji su ukazivali na ponovni nastanak nuspojave nakon ponovnog uvođenja liječenja (*rechallenge*).

U ispitivanju 770-108 u jednog je bolesnika primjena ivakaftora trajno prekinuta. U ispitivanju 770-124, u kohorti bolesnika u dobi od 1 do manje od 4 mjeseca, u jednog bolesnika u dobi od mjesec dana (14,3%) vrijednosti transaminaza iznosile su ALT > 8 puta GGN i AST > 3 do ≤ 5 puta GGN, što je dovelo do prestanka liječenja ivakaftorom (vidjeti dio 4.4 za zbrinjavanje u slučaju povišenih transaminaza).

Tablica 5: Povišenja transaminaza u bolesnika u dobi od 1 mjeseca do < 12 godina liječenih ivakaftorom u monoterapiji

	n	% bolesnika > 3 × GGN	% bolesnika > 5 × GGN	% bolesnika > 8 × GGN
od 6 do < 12 godina	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
od 2 do < 6 godina	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
od 12 do < 24 mjeseca	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
od 1 do < 12 mjeseci	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom

Sigurnost primjene tezakaftora/ivakaftora u kombinaciji s ivakaftorom procijenjena je u 124 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina. Primjena doze tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg i doze ivakaftora od 150 mg nije ispitana u kliničkim ispitivanjima u djece u dobi od 6 do manje od 12 godina tjelesne težine od 30 do < 40 kg.

Sigurnosni profil u djece i adolescenata uglavnom je dosljedan i također sukladan onome u odraslih bolesnika.

Tijekom 24-tjednog otvorenog ispitivanja faze 3 provedenog u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (ispitivanje 661-113 dio B, n = 70), incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaze (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 puta GGN iznosila je 1,4%, 4,3% odnosno 10,0%. Ni u jednog bolesnika liječenog tezakaftorom/ivakaftorom nisu zabilježene povišene vrijednosti transaminaza > 3 puta GGN povezane s povišenim vrijednostima ukupnog bilirubina > 2 puta GGN i nije došlo do prestanka liječenja tezakaftorom/ivakaftorom zbog povišenih vrijednosti transaminaza. Jedan je bolesnik privremeno prekinuo liječenje zbog povišenih vrijednosti transaminaza, a kasnije je uspješno nastavio liječenje tezakaftorom/ivakaftorom (vidjeti dio 4.4 za zbrinjavanje u slučaju povišenih transaminaza).

Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Podaci o sigurnosti primjene ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora u kombinaciji s ivakaftorom u ispitivanjima 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 i 445-111 procijenjeni su u 228 bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika uglavnom se podudarao s onim u odraslih bolesnika.

Tijekom ispitivanja 445-106 provedenog u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina, incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaze (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 puta GGN iznosila je 0,0%, 1,5% odnosno 10,6%. Ni u jednog bolesnika liječenog ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom nisu zabilježene povišene vrijednosti transaminaza > 3 puta GGN povezane s povišenim vrijednostima ukupnog bilirubina > 2 puta GGN i nije došlo do prestanka liječenja zbog povišenih vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Tijekom ispitivanja 445-111 provedenog u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaze (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 puta GGN iznosila je 1,3%, 2,7% odnosno 8,0%. Ni u jednog bolesnika liječenog ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom nisu zabilježene povišene vrijednosti transaminaza > 3 puta GGN povezane s povišenim vrijednostima ukupnog bilirubina > 2 puta GGN i nije došlo do prestanka liječenja zbog povišenih vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Osip

Tijekom ispitivanja 445-111 provedenog u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, u 15 (20,0%) ispitanika zabilježen je najmanje 1 događaj osipa, od toga su 4 (9,8%) bile djevojčice, a 11 (32,4%) dječaci.

Zamućenje leće

U jednog bolesnika zabilježen je štetan događaj zamućenja leće.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije dostupan specifični antidot za predoziranje ivakaftorom. Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova, testove funkcije jetre i promatranje kliničkog stanja bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za dišni sustav, ATK oznaka: R07AX02

Mehanizam djelovanja

Ivakaftor pojačava aktivnost proteina CFTR, tj. ivakaftor *in vitro* povećava otvaranje kanala CFTR kako bi se poboljšao transport klorida kod određenih mutacija kanala (engl. *gating mutations*) (navedenih u dijelu 4.1) sa smanjenom vjerojatnošću otvaranja kanala u usporedbi s normalnim CFTR-om. Ivakaftor je također povećao vjerojatnost otvaranja kanala R117H-CFTR koji ima i malu vjerojatnost otvaranja i smanjenu amplitudu struje (provodljivost). Mutacija *G970R* uzrokuje defekt u prekrajanju s posljedicom da na površini stanice gotovo ili uopće nema proteina CFTR, što može objasniti rezultate opažene u ispitanika s tom mutacijom u ispitivanju 770-111 (vidjeti podatke u „Farmakodinamički učinci“ i „Klinička djelotvornost i sigurnost“).

Odgovori opaženi u pokusima *in vitro*, u kojima se na djelićima membrane stanica glodavaca s mutiranim oblicima CFTR-a metodom priklještenja (engl. *patch clamp*) ispitivao pojedinačni kanal, ne podudaraju se nužno s farmakodinamičkim odgovorom *in vivo* (npr. koncentracija klorida u znoju) ili s kliničkom koristi. Točan mehanizam zbog kojega ivakaftor pojačava otvaranje kanala u normalnim i nekim mutiranim oblicima CFTR-a u ovom sustavu još nije potpuno razjašnjen.

Farmakodinamički učinci

Ivakaftor kao monoterapija

U ispitivanjima 770-102 i 770-103 u bolesnika s *G551D* mutacijom jednog alela gena *CFTR*, ivakaftor je doveo do brzog (15 dana), znatnog (srednja vrijednost promjene koncentracije klorida u znoju od početka do 24. tjedna iznosila je -48 mmol/l [95% CI: -51; -45] odnosno -54 mmol/l [95% CI: -62; -47]) i održanog (do 48 tjedana) smanjenja koncentracije klorida u znoju.

U ispitivanju 770-111, 1. dijelu, provedenom u bolesnika s mutacijom gena *CFTR* koja dovodi do nepravilne regulacije kanala, ali nije mutacija *G551D*, liječenje ivakaftorom dovelo je u 8 tjedana liječenja do brze (15 dana) i znatne srednje vrijednosti promjene u odnosu na početne vrijednosti u koncentraciji klorida u znoju od -49 mmol/l (95% CI: -57; -41). Međutim, u bolesnika s mutacijom *G970R* gena *CFTR*, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u koncentraciji klorida u znoju u 8. tjednu iznosila je -6,25 (6,55) mmol/l. Rezultati slični onima dobivenim u 1. dijelu opaženi su i u 2. dijelu ispitivanja. Na kontrolnom pregledu nakon 4 tjedna (4 tjedna nakon završetka primjene ivakaftora), srednje vrijednosti koncentracije klorida u znoju za svaku skupinu kretale su se prema razinama prije liječenja.

U ispitivanju 770-110 u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 i više godina koji su imali mutaciju *R117H* gena *CFTR*, terapijska razlika srednje vrijednosti promjene u koncentraciji klorida u znoju od početne vrijednosti do 24. tjedna iznosila je -24 mmol/l (95% CI: -28; -20). U analizama podskupina prema dobi, terapijska razlika iznosila je -21,87 mmol/l (95% CI: -26,46; -17,28) u bolesnika u dobi od 18 ili više godina i -27,63 mmol/l (95% CI: -37,16; -18,10) u bolesnika u dobi od 6 do 11 godina. U ovo ispitivanje bila su uključena dva bolesnika u dobi između 12 i 17 godina.

U ispitivanju 770-108 u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina koji su imali mutaciju zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala na barem jednom alelu gena *CFTR* i primali su 50 mg ili 75 mg ivakaftora dvaput na dan, srednja vrijednost apsolutne promjene u koncentraciji klorida u znoju od početne vrijednosti iznosila je -47 mmol/l (95% CI: -58; -36) u 24. tjednu.

U ispitivanju 770-124 provedenom u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 1 do manje od 24 mjeseca, srednja vrijednost apsolutne promjene u koncentraciji klorida u znoju od početne vrijednosti iznosila je u 24. tjednu -62,0 mmol/l (95% CI: -71,6; -52,4). Rezultati bolesnika u dobnoj skupini od 12 do manje od 24 mjeseca i dobnoj skupini od 6 do manje od 12 mjeseci bili su sukladni onima u dobnoj skupini u dobi od 4 do manje od 6 mjeseci.

Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

U ispitivanju 445-111 provedenom u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina koji su homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije, srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u odnosu na početnu vrijednost do 24. tjedna iznosila je -57,9 mmol/l (95% CI: -61,3; -54,6).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ivakaftor kao monoterapija

Ispitivanja 770-102 i 770-103: ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom i mutacijama G551D koje dovode do nepravilne regulacije kanala

Djelotvornost ivakaftora procijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja faze 3 u klinički stabilnih bolesnika s cističnom fibrozom koji su imali mutaciju *G551D* gena *CFTR* na najmanje jednom alelu i $FEV_1 \geq 40\%$ predviđenog.

Bolesnici su u oba ispitivanja bili randomizirani u omjeru 1:1, i tijekom 48 tjedana primali su 150 mg ivakaftora ili placebo svakih 12 sati s hranom koja sadrži masti, uz terapiju za CF koja im je bila propisana (npr. tobramicin, dornaza alfa). Primjena hipertonične otopine natrijevog klorida za inhalaciju nije bila dopuštena.

Ispitivanje 770-102 uključilo je 161 bolesnika u dobi od 12 ili više godina; 122 (75,8%) bolesnika imalo je mutaciju *F508del* na drugom alelu. Na početku ispitivanja, bolesnici u skupini koja je primala placebo češće su uzimali neke lijekove nego bolesnici u skupini liječenoj ivakaftorom. Među tim su lijekovima bili dornaza alfa (73,1% naspram 65,1%), salbutamol (53,8% naspram 42,2%), tobramicin (44,9% naspram 33,7%) i salmeterol/flutikazon (41,0% naspram 27,7%). Na početku je srednja vrijednost predviđenog FEV₁ iznosila 63,6% (raspon: 31,6% do 98,2%), a srednja vrijednost dobi bila je 26 godina (raspon: 12 do 53 godine).

Ispitivanje 770-103 uključilo je 52 bolesnika koji su na probiru bili u dobi od 6 do 11 godina; srednja vrijednost (SD) tjelesne težine bila je 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) bolesnika imalo je mutaciju *F508del* na drugom alelu. Na početku je srednja vrijednost predviđenog FEV₁ iznosila 84,2% (raspon: 44,0% do 133,8%), a srednja vrijednost dobi bila je 9 godina (raspon: 6 do 12 godina); 8 (30,8%) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 4 (15,4%) bolesnika u skupini koja je primala ivakaftor imalo je FEV₁ na početku manji od 70% predviđenog.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bila je srednja vrijednost apsolutne promjene postotka predviđenog FEV₁ nakon 24 tjedna liječenja u odnosu na početnu vrijednost.

Terapijska razlika između ivakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene (95% CI) postotka predviđenog FEV₁ od početka do 24. tjedna, iznosila je 10,6 postotnih bodova (8,6; 12,6) u ispitivanju 770-102 i 12,5 postotnih bodova (6,6; 18,3) u ispitivanju 770-103. Terapijska razlika između ivakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti relativne promjene (95% CI) postotka predviđenog FEV₁ od početka do 24. tjedna iznosila je 17,1% (13,9; 20,2) u ispitivanju 770-102 i 15,8% (8,4; 23,2) u ispitivanju 770-103. Srednja vrijednost promjene FEV₁ (l) od početka do 24. tjedna iznosila je 0,37 l u skupini koja se liječila ivakaftorom i 0,01 l u skupini koja je primala placebo u ispitivanju 770-102 te 0,30 l u skupini koja se liječila ivakaftorom i 0,07 l u skupini koja je primala placebo u ispitivanju 770-103. U oba je ispitivanja poboljšanje FEV₁ nastupilo brzo (15. dana) i trajalo je 48 tjedana.

U ispitivanju 770-102, terapijska razlika između ivakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene (95% CI) u postotku predviđenog FEV₁ od početne vrijednosti do 24. tjedna u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina iznosila je 11,9 postotnih bodova (5,9; 17,9). U ispitivanju 770-103, terapijska razlika između ivakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene (95% CI) u postotku predviđenog FEV₁ od početne vrijednosti do 24. tjedna u bolesnika s početnim predviđenim FEV₁ većim od 90% iznosila je 6,9 postotnih bodova (-3,8; 17,6).

Rezultati klinički relevantnih sekundarnih mjera ishoda prikazani su u tablici 6.

Tablica 6: Učinak ivakaftora na druge mjere ishoda djelotvornosti u ispitivanjima 770-102 i 770-103

Mjera ishoda	Ispitivanje 770-102		Ispitivanje 770-103	
	Terapijska razlika ^a (95% CI)	p-vrijednost	Terapijska razlika ^a (95% CI)	p-vrijednost
Srednja vrijednost apsolutne promjene rezultata od početne vrijednosti u respiratornoj domeni mjerenoj upitnikom CFQ-R^b (bodovi)^c				
do 24. tjedna	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
do 48. tjedna	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativni rizik pogoršanja plućnih simptoma				
do 24. tjedna	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
do 48. tjedna	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Srednja vrijednost apsolutne promjene tjelesne težine od početne vrijednosti (kg)				
u 24. tjednu	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
u 48. tjednu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Srednja vrijednost apsolutne promjene indeksa tjelesne mase (BMI) od početne vrijednosti (kg/m²)				
u 24. tjednu	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
u 48. tjednu	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Srednja vrijednost promjene z-vrijednosti od početne				
z-vrijednost za tjelesnu težinu za dob u 48. tjednu ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
z-vrijednost za BMI za dob u 48. tjednu ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

CI: interval pouzdanosti; NA: nije analizirano zbog male incidencije događaja

^a Terapijska razlika = učinak ivakaftora – učinak placeba

^b CFQ-R: Revidirani upitnik za cističnu fibrozu; služi za procjenu kvalitete života povezanu sa zdravljem isključivo u oboljelih od CF-a.

^c U ispitivanju 770-102 podaci su prikupljeni pomoću upitnika CFQ-R, verzija za odrasle/adolescente i CFQ-R, verzija za djecu u dobi od 12 do 13 godina; u ispitivanju 770-103 podaci su prikupljeni upitnikom CFQ-R, verzija za djecu u dobi od 6 do 11 godina.

^d Omjer hazarda (HR) za vrijeme do prvog pogoršanja plućnih simptoma.

^e U ispitanika mlađih od 20 godina (CDC krivulje rasta).

Ispitivanje 770-111: ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom i mutacijom koja dovodi do nepravilne regulacije kanala, ali nije G551D

Ispitivanje 770-111 bilo je ispitivanje faze 3 u dva dijela; randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano križno ispitivanje (1. dio) za kojim je slijedilo razdoblje otvorenog produžetka ispitivanja od 16 tjedana (2. dio) kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost ivakaftora u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 i više godina koji su imali mutaciju gena *CFTR* koja dovodi do nepravilne regulacije kanala, a koja je bila mutacija *G970R* ili nije bila mutacija *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* ili *G1349D*).

U 1. dijelu ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 i tijekom 8 tjedana primali su 150 mg ivakaftora ili placebo svakih 12 sati s hranom koja sadrži masti, uz terapiju za cističnu fibrozu koja im je bila propisana, a nakon razdoblja od 4 do 8 tjedana bez terapije (engl. *washout period*), križno su raspoređeni na drugu terapiju koju su primali sljedećih 8 tjedana. Primjena hipertonične otopine natrijevog klorida za inhalaciju nije bila dopuštena. U 2. dijelu ispitivanja svi bolesnici primali

su ivakaftor dodatnih 16 tjedana kako je navedeno za 1. dio ispitivanja. Trajanje neprekidnog liječenja ivakaftorom iznosilo je 24 tjedna za bolesnike randomizirane u 1. dijelu ispitivanja u skupinu koja je primala slijed liječenja placebo/ivakaftor, a 16 tjedana za bolesnike randomizirane u 1. dijelu u skupinu koja je primala slijed liječenja ivakaftor/placebo.

Uključeno je trideset i devet bolesnika (srednja vrijednost dobi 23 godine) s početnim $FEV_1 \geq 40\%$ predviđene vrijednosti (srednja vrijednost FEV_1 78% od predviđenog [raspon: od 43% do 119%]). Šezdeset i dva posto tih bolesnika (24/39) imalo je mutaciju *F508del* na drugom alelu gena *CFTR*. U 2. dio ispitivanja bilo je uključeno ukupno 36 bolesnika (18 po slijedu liječenja).

U bolesnika koji su u 1. dijelu ispitivanja 770-111 liječeni placebom, srednja vrijednost postotka predviđenog FEV_1 iznosila je na početku 79,3%, dok je u bolesnika liječenih ivakaftorom iznosila 76,4%. Nakon početka, sveukupna srednja vrijednost iznosila je 76,0% odnosno 83,7%. Srednja vrijednost apsolutne promjene od početka do 8. tjedna u postotku predviđenog FEV_1 (primarna mjera ishoda djelotvornosti) bila je 7,5% u razdoblju liječenja ivakaftorom i -3,2% u razdoblju liječenja placebom. Opažena terapijska razlika (95% CI) između ivakaftora i placeba iznosila je 10,7% (7,3; 14,1) ($p < 0,0001$).

Učinak ivakaftora u cjelokupnoj populaciji u ispitivanju 770-111 (uključujući kao mjere sekundarnih ishoda apsolutnu promjenu u indeksu tjelesne mase (BMI) u 8. tjednu liječenja i apsolutnu promjenu rezultata u respiratornoj domeni mjerenoj upitnikom CFQ-R u 8 tjedana liječenja) te na pojedinačne mutacije (apsolutna promjena u koncentraciji klorida u znoju i u postotku predviđenog FEV_1 u 8. tjednu) prikazan je u tablici 7. Na temelju kliničkog (postotak predviđenog FEV_1) i farmakodinamičkog (klorid u znoju) odgovora na ivakaftor, u bolesnika s mutacijom *G970R* nije se mogla ustanoviti djelotvornost.

Tablica 7: Učinak ivakaftora prema varijablama djelotvornosti u cjelokupnoj populaciji te prema specifičnim mutacijama gena *CFTR*

Apsolutna promjena u postotku predviđenog FEV_1	BMI (kg/m ²)	Rezultat upitnika CFQ-R u respiratornoj domeni (bodovi)
do 8. tjedna	u 8. tjednu	do 8. tjedna
Svi bolesnici (N = 39) Rezultati prikazani kao srednja vrijednost (95% CI) promjene od početne vrijednosti kod bolesnika liječenih ivakaftorom naspram onoj u bolesnika koji su primali placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Bolesnici razvrstani u skupine prema tipu mutacije (n) Rezultati prikazani kao srednja vrijednost (minimum, maksimum) promjene od početne vrijednosti za bolesnike liječene ivakaftorom u 8. tjednu*:		
Mutacija (n)	Apsolutna promjena u koncentraciji klorida u znoju (mmol/l)	Apsolutna promjena u postotku predviđenog FEV_1 (postotni bodovi)
	u 8. tjednu	u 8. tjednu
<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)

* Statističko testiranje nije provedeno zbog malog broja pojedinačnih mutacija.

[†] Pokazuje rezultate za jednog bolesnika s mutacijom *G551S* i podatke u vremenskoj točki od 8 tjedana.

^{††} n = 3 za analizu apsolutne promjene u koncentraciji klorida u znoju.

[#] Uzrokuje defekt u prekrajanju s posljedicom da na površini stanice gotovo ili uopće nema proteina CFTR.

U 2. dijelu ispitivanja 770-111, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV₁ nakon neprekidnog liječenja ivakaftorom u trajanju od 16 tjedana (bolesnici randomizirani u 1. dijelu ispitivanja na slijed liječenja ivakaftor/placebo) iznosila je 10,4% (13,2%). Na kontrolnom pregledu 4 tjedna nakon što je završila primjena ivakaftora, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV₁ u odnosu na 16. tjedan 2. dijela ispitivanja iznosila je -5,9% (9,4%). U bolesnika koji su u 1. dijelu ispitivanja randomizirani na slijed liječenja placebo/ivakaftor, nakon dodatnih 16 tjedana liječenja ivakaftorom došlo je do daljnje promjene srednje vrijednosti (SD) u postotku predviđenog FEV₁ od 3,3% (9,3%). Na kontrolnom pregledu 4 tjedna nakon što je završila primjena ivakaftora, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV₁ u odnosu na 16. tjedan 2. dijela ispitivanja iznosila je -7,4% (5,5%).

Ispitivanje 770-104: ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom i F508del mutacijom gena CFTR

Ispitivanje 770-104 (dio A) bilo je randomizirano u omjeru 4:1, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze 2 na usporednim skupinama u trajanju od 16 tjedana, u kojem je ivakaftor (150 mg svakih 12 sati) ispitan u 140 bolesnika s CF-om u dobi od 12 ili više godina koji su bili homozigoti za mutaciju F508del gena CFTR i imali predviđeni FEV₁ ≥ 40%.

Srednja vrijednost apsolutne promjene od početka ispitivanja do 16. tjedna u postotku predviđenog FEV₁ (primarna mjera ishoda djelotvornosti) iznosila je 1,5 postotnih bodova u skupini koja je primala ivakaftor i -0,2 postotna boda u skupini koja je primala placebo. Procijenjena terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 1,7 postotnih bodova (95% CI: -0,6; 4,1); ova razlika nije bila statistički značajna (p = 0,15).

Ispitivanje 770-105: otvoreni produžetak ispitivanja

U ispitivanju 770-105 bolesnici koji su završili s primanjem placeba u ispitivanjima 770-102 i 770-103 prešli su na ivakaftor, dok su bolesnici koji su primali ivakaftor nastavili primati ivakaftor još najmanje 96 tjedana, odnosno, liječenje ivakaftorom trajalo je za bolesnike iz skupine koja je primala placebo/ivakaftor najmanje 96 tjedana, a za bolesnike iz skupine koja je primala ivakaftor/ivakaftor najmanje 144 tjedna.

Stotinu četrdeset i četiri (144) bolesnika iz ispitivanja 770-102 prebačeno je u ispitivanje 770-105; 67 u skupinu placebo/ivakaftor i 77 u skupinu ivakaftor/ivakaftor. Četrdeset i osam (48) bolesnika iz ispitivanja 770-103 prebačeno je u ispitivanje 770-105; 22 u skupinu placebo/ivakaftor i 26 u skupinu ivakaftor/ivakaftor.

Tablica 8 prikazuje rezultate srednje vrijednosti (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV₁ za obje skupine bolesnika. Za bolesnike iz skupine koja je primala placebo/ivakaftor, početna vrijednost postotka predviđene vrijednosti FEV₁ bila je ona iz ispitivanja 770-105, dok je za bolesnike u skupini ivakaftor/ivakaftor početna vrijednost bila ona iz ispitivanja 770-102 i 770-103.

Tablica 8: Učinak ivakaftora na postotak predviđenog FEV₁ u ispitivanju 770-105

Prvotno ispitivanje i terapijska skupina	Trajanje liječenja ivakaftorom (tjedni)	Apsolutna promjena u postotku predviđenog FEV ₁ od početne vrijednosti (postotni bodovi)	
		N	Srednja vrijednost (SD)
Ispitivanje 770-102			
Ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Ispitivanje 770-103			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Terapija se provodila tijekom slijepog, kontroliranog ispitivanja faze 3 u trajanju od 48 tjedana.

[†] Promjena u odnosu na početne vrijednosti iz prethodnog ispitivanja nakon liječenja placeboom od 48 tjedana.

Usporedbom srednjih vrijednosti (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV₁ i početnih vrijednosti u ispitivanju 770-105, u bolesnika iz skupine koja je primala ivakaftor/ivakaftor (n = 72), a koji su prebačeni iz ispitivanja 770-102, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV₁ iznosila je 0,0% (9,05), dok je u bolesnika iz skupine koja je primala ivakaftor/ivakaftor (n = 25), a koji su prebačeni iz ispitivanja 770-103, ta vrijednost iznosila 0,6% (9,1). To pokazuje da su bolesnici iz skupine koja je primala ivakaftor/ivakaftor do 144. tjedna održali poboljšanje u postotku predviđenog FEV₁ kakvo je opaženo u 48. tjednu prvotnog ispitivanja (od 0. dana do 48. tjedna). U ispitivanju 770-105 nije bilo dodatnih poboljšanja (od 48. tjedna do 144. tjedna).

U bolesnika iz skupine koja je u ispitivanju 770-102 primala placebo/ivakaftor, stopa pogoršanja plućnih simptoma iskazana na godišnjoj razini bila je viša u prvotnom ispitivanju kada su bolesnici primali placebo (1,34 događaja/godina) nego tijekom kasnijeg ispitivanja 770-105 kada se bolesnici prebačeni na ivakaftor (0,48 događaja/godina od 1. dana do 48. tjedna i 0,67 događaja/godina od 48. do 96. tjedna). U bolesnika iz skupine koja je u ispitivanju 770-102 primala ivakaftor/ivakaftor, stopa pogoršanja plućnih simptoma iskazana na godišnjoj razini bila je 0,57 događaja/godina od 1. dana do 48. tjedna kada su bolesnici primali ivakaftor. Kada su prebačeni u ispitivanje 770-105, stopa pogoršanja plućnih simptoma iskazana na godišnjoj razini iznosila je 0,91 događaja/godina od 1. dana do 48. tjedna i 0,77 događaja/godina od 48. do 96. tjedna.

U bolesnika koji su prebačeni iz ispitivanja 770-103, broj događaja bio je, sveukupno gledano, mali.

Ispitivanje 770-110: ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom i mutacijom R117H gena CFTR

U ispitivanju 770-110 procijenjeno je 69 bolesnika u dobi od 6 i više godina; 53 (76,8%) bolesnika imalo je mutaciju *F508del* na drugom alelu. Potvrđena varijanta poli-T *R117H* bila je *5T* u 38 bolesnika i *7T* u 16 bolesnika. Na početku je srednja vrijednost predviđenog FEV₁ iznosila 73% (raspon: od 32,5% do 105,5%), a srednja vrijednost dobi bila je 31 godina (raspon: od 6 do 68 godina). Srednja vrijednost apsolutne promjene od početka do 24. tjedna u postotku predviđenog FEV₁ (primarna mjera ishoda djelotvornosti) iznosila je 2,57 postotnih bodova u skupini koja je primala ivakaftor i 0,46 postotnih bodova u skupini koja je primala placebo. Procijenjena terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 2,1 postotnih bodova (95% CI: -1,1; 5,4).

Unaprijed planirana analiza podskupina bila je provedena u bolesnika u dobi od 18 i više godina (26 bolesnika primalo je placebo, a 24 bolesnika ivakaftor). Liječenje ivakaftorom dovelo je do srednje vrijednosti apsolutne promjene postotka predviđenog FEV₁ do 24. tjedna za 4,5 postotnih bodova u skupini koja je primala ivakaftor naspram -0,46 postotnih bodova u skupini koja je primala placebo. Procijenjena terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 5,0 postotnih bodova (95% CI: 1,1; 8,8).

U analizi podskupine bolesnika s potvrđenom genetskom varijantom *R117H-5T*, razlika u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene od početka do 24. tjedna u postotku predviđenog FEV₁ između ivakaftora i placeba iznosila je 5,3% (95% CI: 1,3; 9,3). U bolesnika s potvrđenom genetskom varijantom *R117H-7T* terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 0,2% (95% CI: -8,1; 8,5).

Za sekundarne varijable djelotvornosti nisu opažene terapijske razlike između ivakaftora i placeba u apsolutnoj promjeni BMI-ja od početka do 24. tjedna liječenja ili vremena do prve plućne egzacerbacije. Terapijske razlike opažene su u apsolutnoj promjeni rezultata u respiratornoj domeni CFQ-R-a do 24. tjedna (terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 8,4 [95% CI: 2,2; 14,6] bodova) i srednjoj vrijednosti promjene od početka u koncentraciji klorida u znoju (vidjeti „Farmakodinamički učinci“).

Ispitivanje 770-108: ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 2 do manje od 6 godina s mutacijom G551D ili drugom mutacijom koja dovodi do nepravilne regulacije kanala

Farmakokinetički profil, sigurnost i djelotvornost ivakaftora bili su procijenjeni u 34 bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 2 do manje od 6 godina, koji su imali mutaciju *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ili *S549R* na genu *CFTR* tijekom nekontroliranog ispitivanja s ivakaftorom u trajanju od 24 tjedna (bolesnici tjelesne težine manje od 14 kg primali su ivakaftor u dozi od 50 mg, a bolesnici tjelesne težine 14 kg ili veće primali su ivakaftor u dozi od 75 mg). Ivakaftor se primjenjivao peroralno svakih 12 sati s hranom koja sadrži masti uz njihovu propisanu terapiju za cističnu fibrozu.

Bolesnici u ispitivanju 770-108 bili su u dobi od 2 do manje od 6 godina (srednja vrijednost dobi: 3 godine). Dvadeset i šest od 34 uključena bolesnika (76,5%) imalo je *CFTR* genotip *G551D/F508del*, a samo 2 bolesnika imala su mutaciju koja nije bila mutacija *G551D* (*S549N*). Srednja vrijednost (SD) koncentracije klorida u znoju na početku (n = 25) iznosila je 97,88 mmol/l (14,00). Srednja vrijednost (SD) koncentracije fekalne elastaze-1 na početku (n = 27) iznosila je 28 µg/g (95).

Primarna mjera ishoda sigurnosti primjene bila je procijenjena do 24. tjedna (vidjeti dio 4.8). Procijenjeni sekundarni i eksplorativni ishodi djelotvornosti uključivali su apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju od početne kroz 24 tjedna liječenja, apsolutnu promjenu tjelesne težine, indeksa tjelesne mase (BMI) i stasa (potkrijepljeno z-vrijednostima za tjelesnu težinu, BMI i stas) od početnih vrijednosti do 24. tjedna liječenja te mjere funkcije gušterače kao što je fekalna elastaza-1. Podaci o postotku predviđenog FEV₁ (eksplorativni ishod) bili su dostupni za 3 bolesnika u skupini liječenoj ivakaftorom u dozi od 50 mg i 17 bolesnika u skupini liječenoj dozom od 75 mg.

Srednja vrijednost (SD) ukupne (kombinirane obje skupine koje su primale ivakaftor) apsolutne promjene od početne vrijednosti BMI-ja u 24. tjednu iznosila je 0,32 kg/m² (0,54), a srednja vrijednost (SD) ukupne promjene z-vrijednosti BMI-ja za dob iznosila je 0,37 (0,42). Srednja vrijednost (SD) ukupne promjene z-vrijednosti za stas prema dobi iznosila je -0,01 (0,33). Srednja vrijednost (SD) ukupne promjene od početne vrijednosti za fekalnu elastazu-1 (n = 27) iznosila je 99,8 µg/g (138,4). Šest bolesnika s početnim razinama ispod 200 µg/g postiglo je u 24. tjednu razinu od ≥ 200 µg/g. Srednja vrijednost (SD) ukupne promjene postotka predviđenog FEV₁ od početne vrijednosti (eksplorativni ishod) iznosila je u 24. tjednu 1,8 (17,81).

Farmakokinetika i sigurnost primjene ivakaftora u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 1 do manje od 24 mjeseca procijenjene su u 24-tjednom (samo dio B) otvorenom kliničkom ispitivanju s jednom skupinom ispitanika, u koje je bilo uključeno i liječeno ivakaftorom na temelju dobi i tjelesne težine 19 bolesnika u dobi od 12 do manje od 24 mjeseca (srednja vrijednost dobi na početku: 15,2 mjeseca), 11 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 mjeseci, 6 bolesnika u dobi od 4 do manje od 6 mjeseci i 7 bolesnika (dio A/B) u dobi od 1 do manje od 4 mjeseca. Srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja iznosila je u svakoj kohorti 15,2 mjeseca, 9,0 mjeseci, 4,5 mjeseci odnosno 1,9 mjeseci.

Mjera primarnog ishoda u dijelu B i dijelu A/B ispitivanja bila je sigurnost primjene u trajanju od 24 tjedna. Farmakokinetika i apsolutna promjena od početne vrijednosti u koncentraciji klorida u znoju tijekom 24 tjedna liječenja (vidjeti „Farmakodinamički učinci“) bile su mjere sekundarnih ishoda. Tercijarne mjere ishoda uključivale su mjere djelotvornosti kao što su fekalna elastaza-1 i parametri rasta.

Za bolesnike u dobi od 1 do manje od 24 mjeseca u kojih su na početku i u 24. tjednu bile dostupne vrijednosti parametara, u tablici 9 prikazane su srednje vrijednosti (SD) za z-vrijednost težine za dob, z-vrijednost visine za dob i z-vrijednost težine za visinu.

Tablica 9: Vrijednosti za učinak ivakaftora na parametre rasta u bolesnika u dobi od 1 do manje od 24 mjeseca na početku i u 24. tjednu

Parametar	Broj bolesnika	Početna vrijednost		Apsolutna promjena u 24. tjednu	
		Srednja vrijednost (SD)	Medijan (min, maks)	Srednja vrijednost (SD)	Medijan (min, maks)
z-vrijednost težine za dob	41	0,00 (0,94)	0,07 [-1,93; 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [-0,54; 2,66]
z-vrijednost visine za dob	40	-0,03 (1,11)	-0,03 [-1,99; 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [-1,81; 3,38]
z-vrijednost težine za visinu	40	0,07 (1,02)	0,14 [-1,72; 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [-2,04; 2,22]

U bolesnika u dobi od 1 do manje od 24 mjeseca, od 24 ispitanika koji su imali insuficijenciju gušterače na početku (definiranu kao vrijednost fekalne elastaze-1 < 200 µg/g) 14 ispitanika imalo je u 24. tjednu vrijednost fekalne elastaze-1 veću od 200 µg/g. U ukupnoj populaciji u dijelu B i dijelu A/B ispitivanja, medijan (min, maks) vrijednosti fekalne elastaze-1 (µg/g) iznosio je na početku ispitivanja 55,5 (7,5; 500,0). Medijan (min, maks) apsolutne promjene vrijednosti fekalne elastaze-1 od početka (n = 40) do 24. tjedna (n = 33) iznosio je 126,0 (-23,0; 423,5).

Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Djelotvornost i sigurnost primjene ivakaftora u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom u bolesnika u dobi od 12 i više godina ispitivane su u tri randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja faze 3 kontrolirana placebom (bolesnici su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i imali su mutaciju s minimalnom funkcijom na drugom alelu, n = 403) i usporednim lijekom (bolesnici su bili homozigoti za mutaciju *F508del*, n = 107 ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s defektom otvaranja kanala (engl. *gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR, n = 258), u trajanju od 24, 4 odnosno 8 tjedana. Bolesnici iz svih ispitivanja bili su prikladni za uključivanje u otvorene dugotrajne produžetke ispitivanja s prijelazom bolesnika (engl. *rollover*) (ispitivanje 445-105 ili ispitivanje 445-110). Za dodatne podatke vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

Pedijatrijska populacija

Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Farmakokinetika i sigurnost primjene u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina ($n = 66$) i u onih u dobi od 2 do manje od 6 godina ($n = 75$) koji imaju najmanje jednu mutaciju *F508del* procijenjene su u dva 24-tjedna otvorena ispitivanja (ispitivanje 445-106 i ispitivanje 445-111). Za dodatne podatke vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ivakaftora slična je u zdravih odraslih ispitanika i bolesnika s CF-om.

Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 150 mg zdravim ispitanicima nakon obroka, srednja vrijednost ($\pm$ SD) AUC bila je 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a C_{max} 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Nakon doziranja svakih 12 sati, koncentracije ivakaftora u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute su za 3 do 5 dana, uz omjer nakupljanja lijeka u rasponu od 2,2 do 2,9.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene višestrukih doza ivakaftora, izloženost ivakaftoru obično se povećavala s povećanjem doze, od 25 mg svakih 12 sati do 450 mg svakih 12 sati. Kad se davao s hranom koja sadrži masti, izloženost ivakaftoru povećala se približno 2,5 do 4 puta. Kad se primjenjivao istodobno s tezakaftorom i eleksakaftorom, povećanje AUC-a bilo je slično (približno 3 puta odnosno 2,5 do 4 puta). Stoga ivakaftor kao monoterapiju ili u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom treba primjenjivati s hranom koja sadrži masti. Medijan (raspon) t_{max} iznosi približno 4,0 (3,0; 6,0) sati u sitom stanju.

Bioraspoloživost granula ivakaftora (vrećice 2×75 mg) slična je bioraspoloživosti tableta od 150 mg kad se zdravim odraslim ispitanicima daju s hranom koja sadrži masti. Omjer geometrijskog prosjeka najmanjih kvadrata (90% CI) za granule u odnosu na tablete iznosio je 0,951 (0,839; 1,08) za $\text{AUC}_{0-\infty}$ i 0,918 (0,750; 1,12) za C_{max} . Učinak hrane na apsorpciju ivakaftora sličan je za obje formulacije, tj. tablete i granule.

Distribucija

Približno je 99% ivakaftora vezano za proteine plazme, prvenstveno alfa 1-kiseli glikoprotein i albumin. Ivakaftor se ne veže za ljudske crvene krvne stanice. Nakon peroralne primjene ivakaftora od 150 mg svakih 12 sati tijekom 7 dana zdravim ispitanicima u sitom stanju, srednja vrijednost ($\pm$ SD) prividnog volumena distribucije iznosila je 353 l (122).

Biotransformacija

Ivakaftor se opsežno metabolizira u ljudi. Podaci dobiveni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da ivakaftor prvenstveno metabolizira enzim CYP3A. M1 i M6 dva su glavna metabolita ivakaftora u ljudi. M1 ima približno jednu šestinu jačine ivakaftora i smatra se farmakološki aktivnim. M6 ima manje od jedne pedesetine jačine ivakaftora i ne smatra se farmakološki aktivnim.

Učinak heterozigotnog genotipa CYP3A4*22 na izloženost ivakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru sukladan je učinku istodobne primjene slabog inhibitora CYP3A4, što nije klinički relevantno. Prilagodba doze ivakaftora, tezakaftora ili eleksakaftora ne smatra se potrebnom. Očekuje se da će učinak biti jači u bolesnika s homozigotnim genotipom CYP3A4*22. Međutim, nema dostupnih podataka za te bolesnike.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene u zdravih dobrovoljaca, veći dio ivakaftora (87,8%) eliminirao se stolicom nakon metaboličke konverzije. Glavni metaboliti M1 i M6 činili su približno 65% ukupne doze, pri čemu se 22% eliminiralo u obliku M1, a 43% u obliku M6. Mokraćom se izlučila zanemariva količina ivakaftora u neizmijenjenom izvornom obliku. Pravidni terminalni poluvijek eliminacije iznosio je približno 12 sati nakon jednokratne doze u sitom stanju. Pravidni klirens (CL/F) ivakaftora bio je sličan kod zdravih ispitanika i bolesnika s CF-om. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) CL/F kod jedne doze od 150 mg bila je 17,3 (8,4) l/h kod zdravih ispitanika.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ivakaftora uglavnom je linearna s obzirom na vrijeme i dozu, u rasponu od 25 mg do 250 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jednokratne doze od 150 mg ivakaftora, odrasli ispitanici s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadij B, od 7 do 9 bodova) imali su $C_{\max}$ ivakaftora (srednja vrijednost [$\pm$ SD] 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$), sličan onome u zdravih ispitanika podjednake dobi i spola, ali $AUC_{0-\infty}$ ivakaftora (srednja vrijednost [$\pm$ SD] 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) približno 2 puta veći. Simulacije za predviđanje izloženosti ivakaftoru u stanju dinamičke ravnoteže pokazale su da bi smanjenjem doze sa 150 mg svakih 12 sati na 150 mg jedanput na dan, odrasli s umjerenim oštećenjem funkcije jetre imali vrijednosti $C_{\min}$ u stanju dinamičke ravnoteže slične onima koje se postižu dozom od 150 mg svakih 12 sati u odraslih bez oštećenja jetre.

U ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadij B, od 7 do 9 bodova) nakon višestrukih doza ivakaftora, tezakaftora i eleksakaftora tijekom 10 dana, AUC ivakaftora povećao se za približno 50%.

Utjecaj teškog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij C, od 10 do 15 bodova) na farmakokinetiku ivakaftora u monoterapiji ili u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom nije ispitan. Nije poznata veličina povećanja izloženosti u tih bolesnika, ali očekuje se da će biti veća nego ona opažena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Za smjernice o odgovarajućoj primjeni i prilagodbi doze vidjeti tablicu 3 u dijelu 4.2.

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanja farmakokinetike ivakaftora nisu provedena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U ispitivanju farmakokinetike u ljudi, mokraćom se eliminirala minimalna količina ivakaftora i njegovih metabolita (samo 6,6% ukupne radioaktivnosti otkriveno je u mokraći). Zanemariva količina ivakaftora izlučila se mokraćom u neizmijenjenom izvornom obliku (manje od 0,01% nakon jednokratne peroralne doze od 500 mg).

Ne preporučuje se prilagodba doze kod blagog i umjerenog oštećenja funkcije bubrega. Međutim, preporučuje se oprez kad se ivakaftor primjenjuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od ili jednak 30 ml/min) ili u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Rasna pripadnost

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, rasna pripadnost nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku ivakaftora ni u bolesnika koji su bili bijelci ($n = 379$) niti u onih koji nisu bili bijelci ($n = 29$).

Spol

Farmakokinetički parametri ivakaftora slični su u muškaraca i žena.

Starije osobe

U klinička ispitivanja monoterapije ivakaftorom nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 i više godina da bi se moglo odrediti jesu li njihovi farmakokinetički parametri slični onima u mlađih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Predviđena izloženost ivakaftoru određena pomoću analize odjeljaka na temelju opaženih koncentracija ivakaftora u ispitivanjima faze 2 i 3, prikazana je po dobnim skupinama u tablici 10.

Tablica 10: Srednja vrijednost (SD) izloženosti ivakaftoru po dobnim skupinama

Dobna skupina	Doza	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (µg·h/ml)
od 1 do manje od 2 mjeseca (≥ 3 kg)*	13,4 mg svaka 24 sata	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
od 2 do manje od 4 mjeseca (≥ 3 kg)*	13,4 mg svakih 12 sati	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
od 4 do manje od 6 mjeseci (≥ 5 kg)*	25 mg svakih 12 sati	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
od 6 do manje od 12 mjeseci (≥ 5 kg do < 7 kg) [‡]	25 mg svakih 12 sati	0,336	5,41
od 6 do manje od 12 mjeseci (7 kg do < 14 kg)	50 mg svakih 12 sati	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
od 12 do manje od 24 mjeseca (7 kg do < 14 kg)	50 mg svakih 12 sati	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
od 12 do manje od 24 mjeseca (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg svakih 12 sati	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
od 2 do 5 godina (< 14 kg)	50 mg svakih 12 sati	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
od 2 do 5 godina (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg svakih 12 sati	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
od 6 do 11 godina [§] (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg svakih 12 sati	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
od 6 do 11 godina [§] (≥ 25 kg)	150 mg svakih 12 sati	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
od 12 do 17 godina	150 mg svakih 12 sati	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
odrasli (u dobi ≥ 18 godina)	150 mg svakih 12 sati	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Bolesnici u dobi od 1 do manje od 6 mjeseci bili su gestacijske dobi ≥ 37 tjedana.

[†] Izloženosti u dobnoj skupini od 1 do manje od 4 mjeseca predikcije su dobivene iz simulacija iz fiziološki utemeljenog farmakokinetičkog modela, u kojem su upotrijebljeni podaci za tu dobnu skupinu.

[‡] Vrijednosti se temelje na podacima dobivenim za jednog bolesnika; standardna devijacija nije navedena.

[§] Izloženosti u dobnoj skupini od 6 do 11 godina predikcije su na temelju simulacija iz modela populacijske farmakokinetike, pri čemu su se upotrebljavali podaci dobiveni za ovu dobnu skupinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Trudnoća i plodnost

Ivakaftor je bio povezan s blagim sniženjem težine sjemenskih mjehurića, sniženjem ukupnog indeksa plodnosti i broja trudnoća u ženki parenih s liječenim mužjacima i značajnim smanjenjem broja žutih tijela i mjesta implantacije s posljedičnim smanjenjem prosječne veličine okota i prosječnog broja preživjelih embrija po okotu u liječenih ženki. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) na plodnost odgovara razini izloženosti približno 4 puta većoj od sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kad se ivakaftor primjenjuje kao monoterapija u odraslih osoba pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *Maximum Recommended Human Dose*, MRHD). U skotnih ženki štakora i kunića opažen je placentalni prijenos ivakaftora.

Perinatalni i postnatalni razvoj

Ivakaftor je smanjio indekse preživljenja i laktacije i uzrokovao smanjenje tjelesne težine mladunčadi. NOAEL za preživljenje i rast potomaka odgovara razini izloženosti oko 3 puta većoj od sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kad se ivakaftor primjenjivao kao monoterapija u odraslih osoba pri MRHD-u.

Ispitivanja u juvenilnih životinja

Nalazi katarakte opaženi su u mladih štakora koji su od 7. do 35. postnatalnog dana bili izloženi razinama ivakaftora koje su iznosile 0,22 puta MRHD na temelju sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kad se ivakaftor primjenjivao kao monoterapija. Ovaj nalaz nije bio opažen u fetusa ženki štakora liječenih ivakaftorom od 7. do 17. dana gestacije, u mladunčadi štakora izložene ivakaftoru putem ingestije mlijeka do 20. postnatalnog dana, u štakora starih 7 tjedana ili u pasa u dobi od 3,5 do 5 mjeseci liječenih ivakaftorom. Moguća važnost ovih nalaza u ljudi nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena
hipromelozaacetatsukcinat
laktoza hidrat
magnezijev stearat
manitol
sukraloza
natrijev laurilsulfat (E487)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Pokazalo se da je lijek izmiješan s hranom ili tekućinom stabilan jedan sat.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećica od biaksijalno orijentiranog polietilentereftalata/polietilena/folije/polietilena (BOPET/PE/Foil/PE).

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici, Kalydeco 25 mg granule u vrećici, Kalydeco 50 mg granule u vrećici i Kalydeco 75 mg granule u vrećici

Veličina pakiranja od 56 vrećica (sadrži 4 pojedinačna pretinca s 14 vrećica po pretincu).

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici, Kalydeco 59,5 mg granule u vrećici i Kalydeco 75 mg granule u vrećici

Veličina pakiranja od 28 vrećica (sadrži 4 pojedinačna pretinca sa 7 vrećica po pretincu).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. srpnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjenjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER – PAKIRANJE OD 56 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Lijek uzimajte s hranom koja sadrži masti.

Nemojte lomiti, žvakati ili otapati tablete.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kalydeco 150 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI – PAKIRANJE OD 56 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 150 mg tablete
ivacaftorum

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex Pharmaceuticals

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER KARTICE – PAKIRANJE OD 28 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik.

Lijek uzimajte s hranom koja sadrži masti.

Nemojte lomiti, žvakati ili otapati tablete.

Za zatvaranje, ispod umetnite jezičac

Otvorite

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kalydeco 150 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**BLISTER KARTICA – PAKIRANJE OD 28 TABLETA****1. NAZIV LIJEKA**

Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik.

Lijek uzimajte s hranom koja sadrži masti.

Nemojte lomiti, žvakati ili otapati tablete.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI – PAKIRANJE OD 28 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 150 mg tablete
ivacaftorum

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTER KARTICE – PAKIRANJE OD 28 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 75 mg filmom obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik.

Lijek uzimajte s hranom koja sadrži masti.

Nemojte lomiti, žvakati ili otapati tablete.

Za zatvaranje, ispod umetnite jezičac

Otvorite

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kalydeco 75 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BLISTER KARTICA – PAKIRANJE OD 28 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 75 mg filmom obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 75 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik.

Lijek uzimajte s hranom koja sadrži masti.

Nemojte lomiti, žvakati ili otapati tablete.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI – PAKIRANJE OD 28 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 75 mg tablete
ivacaftorum

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vertex

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Lijek uzimajte s hranom koja sadrži masti.

Nemojte lomiti, žvakati ili otapati tablete.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kalydeco 150 mg tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

56 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA VREĆICE****1. NAZIV LIJEKA**

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici
ivacaftorum
Za bolesnike u dobi od 1 do manje od 2 mjeseca

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 13,4 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

28 vrećica

4 pojedinačna pretinca sa 7 vrećica po pretincu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Podići ovdje za otvaranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kalydeco 13,4 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

PRETINAC ZA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 13,4 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

7 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Primijenite doze za svih 7 dana prije nego što načnete novi pretinac.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/010

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kalydeco 13,4 mg granule
ivacaftorum
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Vertex Pharmaceuticals

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA VREĆICE****1. NAZIV LIJEKA**

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici
ivacaftorum
Za bolesnike u dobi od 2 do manje od 4 mjeseca

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 13,4 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

56 vrećica

4 pojedinačna pretinca s 14 vrećica po pretincu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Podići ovdje za otvaranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/011

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kalydeco 13,4 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

PRETINAC ZA VREĆICE

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 13,4 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

14 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Primijenite doze za svih 7 dana prije nego što naćnete novi pretinac.

Ujutro

Navećer

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/011

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kalydeco 13,4 mg granule
ivacaftorum
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Vertex Pharmaceuticals

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 25 mg granule u vrećici
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 25 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

56 vrećica

4 pojedinačna pretinca s 14 vrećica po pretincu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Podići ovdje za otvaranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kalydeco 25 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

PRETINAC ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 25 mg granule u vrećici
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 25 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

14 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Primijenite doze za svih 7 dana prije nego što naćnete novi pretinac.

Ujutro

Navećer

Pon Uto Sri Ćet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/006

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kalydeco 25 mg granule
ivacaftorum
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Vertex Pharmaceuticals

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA VREĆICU****1. NAZIV LIJEKA**

Kalydeco 50 mg granule u vrećici
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 50 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

56 vrećica

4 pojedinačna pretinca s 14 vrećica po pretincu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Podići ovdje za otvaranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kalydeco 50 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

PRETINAC ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 50 mg granule u vrećici
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 50 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

14 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Primijenite doze za svih 7 dana prije nego što naćnete novi pretinac.

Ujutro

Navećer

Pon Uto Sri Ćet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/003

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kalydeco 50 mg granule
ivacaftorum
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Vertex Pharmaceuticals

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA VREĆICU****1. NAZIV LIJEKA**

Kalydeco 59,5 mg granule u vrećici
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 59,5 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

28 vrećica

4 pojedinačna pretinca sa 7 vrećica po pretincu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Podići ovdje za otvaranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/008

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kalydeco 59,5 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU**PRETINAC ZA VREĆICU****1. NAZIV LIJEKA**

Kalydeco 59,5 mg granule u vrećici
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 59,5 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

7 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Primijenite doze za svih 7 dana prije nego što načnete novi pretinac.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/008

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kalydeco 59,5 mg granule
ivacaftorum
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Vertex Pharmaceuticals

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA VREĆICU****1. NAZIV LIJEKA**

Kalydeco 75 mg granule u vrećici
ivacaftorum

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 75 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

56 vrećica

4 pojedinačna pretinca s 14 vrećica po pretincu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Podići ovdje za otvaranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kalydeco 75 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

PRETINAC ZA VREĆICU

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 75 mg granule u vrećici
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 75 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

14 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Primijenite doze za svih 7 dana prije nego što naćnete novi pretinac.

Ujutro

Navećer

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/004

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kalydeco 75 mg granule
ivacaftorum
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Vertex Pharmaceuticals

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA VREĆICU – 28 VREĆICA****1. NAZIV LIJEKA**

Kalydeco 75 mg granule u vrećici
ivacaftorum

2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 75 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

28 vrećica

4 pojedinačna pretinca sa 7 vrećica po pretincu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Podići ovdje za otvaranje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kalydeco 75 mg granule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

PRETINAC ZA VREĆICU – 7 VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA

Kalydeco 75 mg granule u vrećici
ivacaftorum

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna vrećica granula sadrži 75 mg ivakaftora.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule u vrećici

7 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Upute za primjenu

Cijeli sadržaj vrećice pomiješajte s 5 ml meke hrane ili tekućine koja je primjerena dobi, sobne ili niže temperature, i primijenite cijeli sadržaj.

Primijenite u roku od jednog sata nakon miješanja, i to neposredno prije ili poslije obroka ili međuobroka koji sadrži masti.

Primijenite doze za svih 7 dana prije nego što načnete novi pretinac.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/782/009

13. BROJ SERIJE

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICE – 28 VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kalydeco 75 mg granule
ivacaftorum
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

Vertex Pharmaceuticals

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kalydeco 75 mg filmom obložene tablete Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete ivakaftor (ivacaftorum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kalydeco i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kalydeco
3. Kako uzimati Kalydeco
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kalydeco
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kalydeco i za što se koristi

Kalydeco sadrži djelatnu tvar ivakaftor. Ivakaftor djeluje na razini regulatora provodljivosti kroz staničnu membranu kod cistične fibroze, proteina CFTR (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), od kojega je građen kanal na površini stanice koji omogućuje kretanje čestica poput klorida u stanicu i iz stanice. Zbog mutacija u genu *CFTR* (pogledajte niže), kretanje klorida je smanjeno u osoba s cističnom fibrozom (CF). Ivakaftor pomaže da se određeni abnormalni proteini CFTR češće otvaraju kako bi se poboljšao ulazak klorida u stanicu i njihov izlazak iz stanice.

Kalydeco tablete namijenjene su:

- kao monoterapija za liječenje cistične fibroze u bolesnika u dobi od 6 i više godina i tjelesne težine od 25 kg ili više, koji u genu *CFTR* imaju mutaciju *R117H* ili jednu od sljedećih mutacija zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ili *S549R*.
- u kombinaciji s tabletama tezakaftora/ivakaftora za liječenje cistične fibroze u bolesnika u dobi od 6 i više godina koji imaju dvije mutacije *F508del* gena *CFTR* (homozigoti za mutaciju *F508del*) ili koji imaju mutaciju *F508del* i neke druge određene mutacije koje imaju za posljedicu smanjenu količinu i/ili funkciju proteina CFTR (heterozigoti za mutaciju *F508del* s mutacijom rezidualne funkcije (RF)). Ako Vam je propisano da uzimate Kalydeco s tabletama tezakaftora/ivakaftora, pročitajte uputu o lijeku za te tablete. Uputa sadrži važne informacije o tome kako uzimati ova dva lijeka.
- u kombinaciji s tabletama ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora za liječenje cistične fibroze u bolesnika u dobi od 6 i više godina koji imaju najmanje jednu mutaciju *F508del* gena *CFTR*. Ako Vam je propisano da uzimate Kalydeco s tabletama ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora, pročitajte uputu o lijeku za te tablete. Uputa sadrži važne informacije o tome kako uzimati ova dva lijeka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kalydeco

Nemojte uzimati Kalydeco:

- ako ste alergični na ivakaftor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Kalydeco.

- Obratite se svom liječniku ako imate ili ste prije imali tegobe s jetrom. Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu.
- Neke osobe koje uzimaju Kalydeco (sam ili u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom) mogu imati povišene jetrene enzime u krvi. Ako imate neki od sljedećih simptoma, koji mogu biti znak poremećaja jetre, odmah o tome obavijestite liječnika:
 - bol ili nelagoda u gornjem desnom području trbuha
 - žuta boja kože ili bjeloočnica
 - gubitak apetita
 - mučnina ili povraćanje
 - tamna boja mokraće.
- Liječnik će napraviti neke krvne pretrage da Vam provjeri funkciju jetre prije i tijekom liječenja, osobito tijekom prve godine liječenja te posebno ako ste nekad prije imali povišene jetrene enzime na krvnim pretragama.
- Depresija (uključujući suicidalne misli i ponašanja) zabilježena je u bolesnika koji uzimaju Kalydeco, a osobito kad se primjenjuje u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom te obično s nastupom unutar prva tri mjeseca liječenja. Odmah se obratite liječniku ako se Vama (ili nekome tko uzima ovaj lijek) pojavi bilo koji od sljedećih simptoma: tužno ili izmijenjeno raspoloženje, tjeskoba, osjećaj emocionalne nelagode ili misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, što mogu biti znakovi depresije.
- Obratite se svom liječniku ako imate ili ste prije imali tegobe s bubrežima.
- Kalydeco se ne preporučuje ako Vam je presađen organ.
- Obratite se liječniku ako uzimate hormonske kontraceptive – primjerice, žene koje uzimaju tablete za kontracepciju. To može značiti da je vjerojatnije da ćete dobiti osip dok uzimate Kalydeco u kombinaciji s tabletom ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.
- Nepravilnosti očnih leća (katarakte), bez ikakvog utjecaja na vid, opažene su u neke djece i adolescenata liječenih lijekom Kalydeco (samim ili u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom). Liječnik će Vam možda provesti neke preglede očiju prije i tijekom liječenja ivakaftorom.
- Kalydeco se smije primjenjivati samo ako imate jednu od mutacija u genu *CFTR* navedenih u dijelu 1 („Što je Kalydeco i za što se koristi“).

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od mjesec dana jer nije poznato je li ivakaftor siguran i djelotvoran u te djece.

Ovaj lijek nemojte davati u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom djeci mlađoj od 6 godina ili u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom djeci mlađoj od 2 godine jer nije poznato jesu li sigurni i djelotvorni u te djece.

Drugi lijekovi i Kalydeco

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Kalydeco ili povećati vjerojatnost nastanka nuspojava. Osobito obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od lijekova navedenih u nastavku. Liječnik može odlučiti da Vam je potrebno prilagoditi dozu ili provesti dodatne preglede.

- **Antimikotici** (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija); uključuju flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol i vorikonazol.
- **Antibiotici** (primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija); uključuju klaritromicin, eritromicin, rifabutin, rifampicin i telitromicin.
- **Lijekovi protiv epilepsije** (primjenjuju se za liječenje epileptičkih napadaja); uključuju karbamazepin, fenobarbital i fenitoin.
- **Biljni lijekovi**; uključuju gospinu travu (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresivi** (primjenjuju se nakon presađivanja organa); uključuju ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus.
- **Srčani glikozidi** (primjenjuju se za liječenje nekih bolesti srca); uključuju digoksin.
- **Antikoagulansi** (primjenjuju se za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka); uključuju varfarin.
- **Lijekovi za liječenje šećerne bolesti**; uključuju glimepirid i glipizid.
- **Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka**; uključuju verapamil.

Kalydeco s hranom i pićem

Za vrijeme liječenja izbjegavajte hranu ili pića koja sadrže grejp jer mogu povećati količinu ivakaftora u Vašem tijelu te tako pojačati nuspojave lijeka Kalydeco.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek. Bolje je izbjegavati primjenu lijeka Kalydeco tijekom trudnoće, ako je to moguće, a liječnik će Vam pomoći da odlučite što je najbolje za Vas i Vaše dijete.

Ivakaftor se izlučuje u majčino mlijeko. Ako planirate dojit, upitajte liječnika za savjet prije uzimanja lijeka Kalydeco. Liječnik će odlučiti hoće li Vam preporučiti da prestanete dojit ili da prestanete uzimati terapiju ivakaftorom. Liječnik će razmotriti korist dojenja za dijete i korist terapije za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kalydeco Vam može izazvati omaglicu. Ako osjetite omaglicu, nemojte upravljati vozilom, voziti bicikl ni raditi sa strojevima.

Kalydeco sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Kalydeco sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Kalydeco

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odlučiti koji lijek i doza su odgovarajući za Vas.

Preporuke za dozu lijeka Kalydeco nalaze se u tablici 1.

Tablica 1: Preporuke za dozu

Dob/težina	Jutarnja doza	Večernja doza
Kalydeco kao monoterapija		
6 i više godina, ≥ 25 kg	Jedna tableta lijeka Kalydeco 150 mg	Jedna tableta lijeka Kalydeco 150 mg
Kalydeco u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom		
od 6 do manje od 12 godina, < 30 kg	Jedna tableta tezakaftora 50 mg / ivakaftora 75 mg	Jedna tableta lijeka Kalydeco 75 mg
od 6 do manje od 12 godina, ≥ 30 kg	Jedna tableta tezakaftora 100 mg / ivakaftora 150 mg	Jedna tableta lijeka Kalydeco 150 mg
12 i više godina	Jedna tableta tezakaftora 100 mg / ivakaftora 150 mg	Jedna tableta lijeka Kalydeco 150 mg
Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom		
od 6 do manje od 12 godina, < 30 kg	Dvije tablete ivakaftora 37,5 mg / tezakaftora 25 mg / eleksakaftora 50 mg	Jedna tableta lijeka Kalydeco 75 mg
od 6 do manje od 12 godina, ≥ 30 kg	Dvije tablete ivakaftora 75 mg / tezakaftora 50 mg / eleksakaftora 100 mg	Jedna tableta lijeka Kalydeco 150 mg
12 i više godina	Dvije tablete ivakaftora 75 mg / tezakaftora 50 mg / eleksakaftora 100 mg	Jedna tableta lijeka Kalydeco 150 mg

Uzmite jutarnju i večernju dozu u razmaku od približno 12 sati s hranom koja sadrži masti.

Morate nastaviti uzimati sve druge lijekove, osim ako Vam liječnik kaže da ih prestanete uzimati.

Ako imate tegobe s jetrom, bilo umjerene ili teške, liječnik će Vam možda trebati sniziti dozu tableta, jer Vaša jetra neće ukloniti lijek onom brzinom kojom ga uklanja u osoba s normalnom funkcijom jetre.

Ovaj se lijek uzima kroz usta.

Tabletu progutajte cijelu. Nemojte lomiti, žvakati ili otapati tablete. Tablete Kalydeco uzmite s hranom koja sadrži masti.

Obroci ili međuobroci koji sadrže masti uključuju one pripremljene s maslacem ili uljem ili one koji sadrže jaja. Ostala hrana koja sadrži masti:

- sir, punomasno mlijeko, mliječni proizvodi iz punomasnog mlijeka, jogurt, čokolada
- meso, masna riba
- avokado, humus, sojini proizvodi (tofu)
- orašasti plodovi, nutritivne pločice ili pića koja sadrže masti.

Ako uzmete više lijeka Kalydeco nego što ste trebali

Možete osjetiti nuspojave, uključujući one spomenute niže u dijelu 4. U tom slučaju obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet. Po mogućnosti ponesite sa sobom lijek i ovu uputu.

Ako ste zaboravili uzeti Kalydeco

Uzmite propuštenu dozu ako je prošlo manje od 6 sati od vremena kad ste je trebali uzeti. U suprotnom, pričekajte do sljedeće doze koju trebate uzeti prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Kalydeco

Uzimajte Kalydeco onoliko dugo koliko Vam to preporučuje liječnik. Nemojte prestati uzimati lijek osim ako Vam je tako savjetovao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Bol u trbuhu i povišeni jetreni enzimi u krvi.

Mogući znakovi tegoba s jetrom

Povišeni jetreni enzimi u krvi, česti u bolesnika s cističnom fibrozom, zabilježeni su i u bolesnika koji uzimaju Kalydeco sam ili u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom.

Među bolesnicima koji uzimaju Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, oštećenje jetre i pogoršanje jetrene funkcije zabilježeno je u onih s teškom bolešću jetre. Pogoršanje jetrene funkcije može biti ozbiljno i može zahtijevati transplantaciju jetre.

Znakovi tegoba s jetrom mogu biti:

- bol ili nelagoda u gornjem desnom području trbuha
- žuta boja kože ili bjeloočnica
- gubitak apetita
- mučnina ili povraćanje
- tamna boja mokraće

Depresija

Znakovi depresije uključuju tužno ili izmijenjeno raspoloženje, tjeskobu, osjećaj emocionalne nelagode.

Ako imate neki od tih simptoma, **odmah se obratite liječniku.**

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija gornjih dišnih puteva (obična prehlada), uključujući grlobolju i začepljenost nosa
- glavobolja
- omaglica
- proljev
- bol u trbuhu (abdomenu)
- promjene u vrsti bakterija u sluzi
- povišeni jetreni enzimi (znakovi opterećenja jetre)
- osip

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- curenje nosa
- bol u uhu, nelagoda u uhu
- zvonjava u ušima
- crvenilo u uhu
- poremećaj unutarnjeg uha (osjećaj omaglice ili vrtnje)
- tegobe sa sinusima (začepljeni sinusi)
- crvenilo grla
- kvržica u dojci
- mučnina
- gripa
- niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)
- abnormalno disanje (nedostatak zraka ili otežano disanje)
- vjetrovi (nadutost)
- mrlje (akne)
- svrbež kože
- povišena kreatin fosfokinaza (znak razgradnje mišića) opažena u pretragama krvi

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- začepljeno uho
- upala dojke
- povećanje grudi u muškaraca
- promjene na bradavicama ili bolnost bradavica
- piskanje
- povišen krvni tlak

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- oštećenje funkcije jetre (oštećenje jetre)
- povišene vrijednosti bilirubina (pretrage funkcije jetre iz krvi)

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave primijećene u djece i adolescenata slične su onima opaženima u odraslih i adolescenata. Međutim, u mlađe djece češće su opaženi povišeni jetreni enzimi u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kalydeco

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, blisteru i naljepnici bočice iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kalydeco sadrži

Djelatna tvar je ivakaftor.

Kalydeco 75 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg ivakaftora.

Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg ivakaftora.

Drugi sastojci su:

- jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, hipromelozaacetatsukcinat, umrežena karmelozanatrij, natrijev laurilsulfat (E487), bezvodni koloidni silicijev dioksid i magnezijev stearat
- film-ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), makrogol (PEG 3350), talk, *indigo carmine aluminium lake* (E132) i karnauba vosak
- tinta za označivanje: šelak, crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520) i koncentrirana otopina amonijaka.

Pogledajte na kraju dijela 2 – Kalydeco sadrži laktozu i natrij.

Kako Kalydeco izgleda i sadržaj pakiranja

Kalydeco 75 mg filmom obložene tablete svjetloplave su boje, oblika kapsule, veličine 12,7 mm × 6,8 mm s otisnutim „V 75“ crnom tintom na jednoj strani i neoznačene s druge strane.

Dostupan je u sljedećim veličinama pakiranja:

- pakiranje s blister karticama koje sadrži 28 filmom obloženih tableta.

Kalydeco 150 mg filmom obložene tablete svjetloplave su boje, oblika kapsule, veličine 16,5 mm × 8,4 mm s otisnutim „V 150“ crnom tintom na jednoj strani i neoznačene s druge strane.

Dostupan je u sljedećim veličinama pakiranja:

- pakiranje s blister karticama koje sadrži 28 filmom obloženih tableta
- pakiranje s blisterima koje sadrži 56 filmom obloženih tableta
- bočica koja sadrži 56 filmom obloženih tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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/Sími/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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu/>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici
Kalydeco 25 mg granule u vrećici
Kalydeco 50 mg granule u vrećici
Kalydeco 59,5 mg granule u vrećici
Kalydeco 75 mg granule u vrećici
ivakaftor (ivacaftorum)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete počne uzimati ovaj lijek jer sadrži važne podatke za Vaše dijete.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima koje ima Vaše dijete.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kalydeco i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne uzimati Kalydeco
3. Kako uzimati Kalydeco
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kalydeco
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kalydeco i za što se koristi

Kalydeco sadrži djelatnu tvar ivakaftor. Ivakaftor djeluje na razini regulatora provodljivosti kroz staničnu membranu kod cistične fibroze, proteina CFTR (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), od kojega je građen kanal na površini stanice koji omogućuje kretanje čestica poput klorida u stanicu i iz stanice. Zbog mutacija u genu *CFTR* (pogledajte niže), kretanje klorida je smanjeno u osoba s cističnom fibrozom (CF). Ivakaftor pomaže da se određeni abnormalni proteini CFTR češće otvaraju kako bi se poboljšao ulazak klorida u stanicu i njihov izlazak iz stanice.

Kalydeco granule namijenjene su:

- kao monoterapija za liječenje cistične fibroze u dojenčadi i djece u dobi od 1 i više mjeseci i tjelesne težine od 3 kg do manje od 25 kg, koja u genu *CFTR* imaju mutaciju *R117H* ili jednu od sljedećih mutacija zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ili *S549R*
- u kombinaciji s granulama ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora za liječenje cistične fibroze u bolesnika u dobi od 2 do 6 godina koji imaju najmanje jednu mutaciju *F508del* gena *CFTR*. Ako je propisano da se Kalydeco uzima u kombinaciji s granulama ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora, pročitajte uputu o lijeku za taj lijek. Uputa sadrži važne informacije o tome kako uzimati ova dva lijeka.

2. Što morate znati prije nego što Vaše dijete počne uzimati Kalydeco

Nemojte djetetu davati Kalydeco:

- ako je Vaše dijete alergično na ivakaftor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovu liječniku prije nego Vaše dijete uzme Kalydeco.

- Obratite se djetetovu liječniku ako Vaše dijete ima ili je prije imalo tegobe s jetrom. Liječnik će djetetu možda morati prilagoditi dozu.
- Neke osobe koje uzimaju Kalydeco (sam ili u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom) mogu imati povišene jetrene enzime u krvi. Ako Vaše dijete ima neki od sljedećih simptoma, koji mogu biti znak poremećaja jetre, odmah o tome obavijestite djetetovog liječnika:
 - bol ili nelagoda u gornjem desnom području trbuha
 - žuta boja kože ili bjeloočnica
 - gubitak apetita
 - mučnina ili povraćanje
 - tamna boja mokraće.
- Djetetov liječnik napraviti će neke krvne pretrage da provjeri funkciju jetre djeteta prije i tijekom liječenja, osobito tijekom prve godine liječenja te posebno ako je nekad prije imalo povišene jetrene enzime na krvnim pretragama.
- Depresija (uključujući suicidalne misli i ponašanja) zabilježena je u bolesnika koji uzimaju Kalydeco, a osobito kad se primjenjuje u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom te obično s nastupom unutar prva tri mjeseca liječenja. Odmah se obratite liječniku ako se Vama (ili nekome tko uzima ovaj lijek) pojavi bilo koji od sljedećih simptoma: tužno ili izmijenjeno raspoloženje, tjeskoba, osjećaj emocionalne nelagode ili misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, što mogu biti znakovi depresije.
- Obratite se djetetovom liječniku ako su Vam rekli da Vaše dijete ima tegobe s bubrezima ili ih je prije imalo.
- Kalydeco se ne preporučuje za bolesnike kojima je presađen organ.
- Nepravilnosti očnih leća (katarakte), bez ikakvog utjecaja na vid, opažene su u neke djece i adolescenata tijekom liječenja (samim lijekom ili u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom). Djetetov će liječnik možda provesti neke preglede očiju prije i tijekom liječenja.
- Kalydeco se smije primjenjivati samo ako Vaše dijete ima jednu od mutacija u genu *CFTR* navedenih u dijelu 1 („Što je Kalydeco i za što se koristi“).

Djeca

Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od mjesec dana jer nije poznato je li ivakaftor siguran i djelotvoran u te djece.

Ovaj lijek u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom nemojte davati djeci mlađoj od 2 godine jer nije poznato jesu li sigurni i djelotvorni u te djece.

Drugi lijekovi i Kalydeco

Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako dijete prima, nedavno je primilo ili bi moglo primiti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Kalydeco ili povećati vjerojatnost nastanka nuspojava. Osobito obavijestite djetetovog liječnika ako Vaše dijete uzima neki od lijekova navedenih u nastavku. Liječnik Vašeg djeteta može odlučiti prilagoditi dozu ili provesti dodatne preglede ako je potrebno.

- **Antimikotici** (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija); uključuju flukonazol, itraconazol, ketokonazol, posakonazol i vorikonazol.
- **Antibiotici** (primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija); uključuju klaritromicin, eritromicin, rifabutin, rifampicin i telitromicin.
- **Lijekovi protiv epilepsije** (primjenjuju se za liječenje epileptičkih napadaja); uključuju karbamazepin, fenobarbital i fenitoin.
- **Biljni lijekovi**; uključuju gospinu travu (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresivi** (primjenjuju se nakon presađivanja organa); uključuju ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus.
- **Srčani glikozidi** (primjenjuju se liječenje nekih bolesti srca); uključuju digoksin.
- **Antikoagulansi** (primjenjuju se za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka); uključuju varfarin.
- **Lijekovi za liječenje šećerne bolesti**; uključuju glimepirid i glipizid.
- **Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka**; uključuju verapamil.

Kalydeco s hranom i pićem

Za vrijeme liječenja izbjegavajte svom djetetu davati hranu ili pića koja sadrže grejp jer mogu u djetetovu tijelu povećati količinu ivakaftora te tako pojačati nuspojave lijeka Kalydeco.

Upravljanje vozilima i strojevima

Kalydeco može izazvati omaglicu u Vašeg djeteta. Ako Vaše dijete osjeti omaglicu, savjetuje se da ne vozi bicikl ili radi nešto drugo što zahtijeva njegovu potpunu pozornost.

Kalydeco sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je djetetov liječnik rekao da Vaše dijete ne podnosi neke šećere, obratite se djetetovu liječniku prije nego što dijete uzme ovaj lijek.

Kalydeco sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Kalydeco

Uvijek djetetu dajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao djetetov liječnik. Provjerite s djetetovim liječnikom ako niste sigurni.

Djetetov liječnik odredit će pravu dozu za Vaše dijete. Osim ako djetetov liječnik ne savjetuje prestanak uzimanja drugih lijekova, Vaše dijete mora nastaviti uzimati sve druge lijekove.

Preporuke za doziranje lijeka Kalydeco nalaze se u tablici 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje

Dob/težina	Jutarnja doza	Večernja doza
Kalydeco kao monoterapija		
od 1 do manje od 2 mjeseca, ≥ 3 kg	Jedna vrećica lijeka Kalydeco s 13,4 mg granula	Nema večernje doze
od 2 do manje od 4 mjeseca, ≥ 3 kg	Jedna vrećica lijeka Kalydeco s 13,4 mg granula	Jedna vrećica lijeka Kalydeco s 13,4 mg granula
od 4 do manje od 6 mjeseci, ≥ 5 kg	Jedna vrećica lijeka Kalydeco s 25 mg granula	Jedna vrećica lijeka Kalydeco s 25 mg granula
od 6 i više mjeseci, ≥ 5 kg do < 7 kg	Jedna vrećica lijeka Kalydeco s 25 mg granula	Jedna vrećica lijeka Kalydeco s 25 mg granula
od 6 i više mjeseci, ≥ 7 kg do < 14 kg	Jedna vrećica lijeka Kalydeco s 50 mg granula	Jedna vrećica lijeka Kalydeco s 50 mg granula
od 6 i više mjeseci, ≥ 14 kg do < 25 kg	Jedna vrećica lijeka Kalydeco sa 75 mg granula	Jedna vrećica lijeka Kalydeco sa 75 mg granula
od 6 i više mjeseci, ≥ 25 kg	Molimo pogledajte uputu o lijeku za Kalydeco tablete	
Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom		
od 2 godine do manje od 6 godina, od 10 kg do < 14 kg	Jedna vrećica granula ivakaftor 60 mg / tezakaftor 40 mg / eleksakaftor 80 mg	Jedna vrećica lijeka Kalydeco s 59,5 mg granula
od 2 godine do manje od 6 godina, ≥ 14 kg	Jedna vrećica granula ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg	Jedna vrećica lijeka Kalydeco sa 75 mg granula

Djetetu dajte jutarnju i večernju dozu granula u razmaku od približno 12 sati.

Ako Vaše dijete ima tegobe s jetrom, djetetov će liječnik možda trebati sniziti dozu lijeka Kalydeco, budući da djetetova jetra neće ukloniti lijek tako brzo kao što se to događa u djece koja imaju normalnu funkciju jetre.

- **Umjereni problemi s jetrom u djece u dobi od 6 mjeseci ili više:** dozu se može sniziti na polovicu doze navedene u tablici iznad, tj. na jednu vrećicu jedanput dnevno.
- **Teški problemi s jetrom u djece u dobi od 6 mjeseci ili više:** primjena se ne preporučuje, ali djetetov će liječnik odlučiti je li prikladno primjenjivati ovaj lijek Vašem djetetu i u tom će slučaju doza (navedena u tablici iznad) morati biti snižena na jednu vrećicu svaki drugi dan.
- **Problemi s jetrom u djece u dobi između 1 i 6 mjeseci:** primjena se ne preporučuje.

Kalydeco se uzima kroz usta.

Jedna vrećica samo je za jednokratnu primjenu.

Kako ćete davati lijek Kalydeco svom djetetu:

- Držite vrećicu s granulama tako da oznaka za otvaranje bude gore.
- Nježno protresite vrećicu da se sadržaj slegne.
- Poderite ili razrežite vrećicu duž oznake za otvaranje.
- Pomiješajte cijeli sadržaj vrećice s 5 ml meke hrane ili tekućine primjerene djetetovoj dobi. Hrana ili tekućina trebaju biti na sobnoj temperaturi ili nižoj. Neki primjeri meke hrane ili tekućina su kašica od voća ili povrća, jogurt, sok od jabuke, voda, mlijeko, majčino mlijeko, adaptirano mlijeko za dojenčad ili sok.
- Nakon miješanja, lijek odmah dajte djetetu. Ako to nije moguće, dajte mu ga u roku od jednog sata nakon što ste ga pomiješali s hranom ili tekućinom. Pazite da odmah uzme sav lijek.

- Neposredno prije ili neposredno poslije doziranja, djetetu treba dati obrok ili međuobrok koji sadrži masti (neki primjeri nalaze se u daljnjem tekstu).

Obroci ili međuobroci koji sadrže masti uključuju one pripremljene s maslacem ili uljem ili one koji sadrže jaja. Ostala hrana koja sadrži masti:

- sir, punomasno mlijeko, mliječni proizvodi iz punomasnog mlijeka, jogurt, majčino mlijeko, adaptirano mlijeko za dojenčad, čokolada
- meso, masna riba
- avokado, humus, sojini proizvodi (tofu)
- orašasti plodovi, nutritivne pločice ili pića koja sadrže masti.

Ako dijete uzme više lijeka Kalydeco nego što je trebalo

Vaše dijete može osjetiti nuspojave, uključujući one spomenute niže u dijelu 4. U tom slučaju obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku za savjet. Po mogućnosti ponesite sa sobom lijek i ovu uputu.

Ako ste svom djetetu zaboravili dati Kalydeco

Dajte propuštenu dozu ako je prošlo manje od 6 sati od vremena kad je Vaše dijete trebalo uzeti dozu. U suprotnom, pričekajte do sljedeće doze koju Vaše dijete treba uzeti prema uobičajenom rasporedu. Nemojte djetetu dati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako svom djetetu prestanete davati Kalydeco

Nastavite davati Kalydeco svom djetetu onoliko dugo koliko to preporučuje djetetov liječnik. Nemojte prestati davati lijek, osim ako Vam je to preporučio djetetov liječnik. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se djetetovom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Bol u trbuhu i povišeni jetreni enzimi u krvi.

Mogući znakovi tegoba s jetrom

Povišeni jetreni enzimi u krvi, česti u bolesnika s cističnom fibrozom, zabilježeni su i u bolesnika koji uzimaju Kalydeco sam ili u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom.

Među bolesnicima koji uzimaju Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, oštećenje jetre i pogoršanje jetrene funkcije zabilježeno je u onih s teškom bolešću jetre. Pogoršanje jetrene funkcije može biti ozbiljno i može zahtijevati transplantaciju jetre.

Znakovi tegoba s jetrom mogu biti:

- bol ili nelagoda u gornjem desnom području trbuha
- žuta boja kože ili bjeloočnica
- gubitak apetita
- mučnina ili povraćanje
- tamna boja mokraće

Depresija

Znakovi depresije uključuju tužno ili izmijenjeno raspoloženje, tjeskobu, osjećaj emocionalne nelagode.

Ako Vaše djetete dobije neku od tih nuspojava, **odmah se obratite djetetovom liječniku.**

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija gornjih dišnih puteva (obična prehlada), uključujući grlobolju i začepljenost nosa
- glavobolja
- omaglica
- proljev
- bol u trbuhu ili abdomenu
- promjene u vrsti bakterija u sluzi
- povišeni jetreni enzimi (znak opterećenja jetre)
- osip

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- curenje nosa
- bol u uhu, nelagoda u uhu
- zvonjava u ušima
- crvenilo u uhu
- poremećaj unutarnjeg uha (osjećaj omaglice ili vrtnje)
- tegobe sa sinusima (začepljeni sinusi)
- crvenilo grla
- kvržica u dojci
- mučnina
- gripa
- niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)
- abnormalno disanje (nedostatak zraka ili otežano disanje)
- vjetrovi (nadutost)
- mrlje (akne)
- svrbež kože
- povišena kreatin fosfokinaza (znak razgradnje mišića) opažena u pretragama krvi

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- začepljeno uho
- upala dojke
- povećanje grudi u osoba muškog spola
- promjene na bradavicama ili bolnost bradavica
- piskanje
- povišen krvni tlak

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- oštećenje funkcije jetre (oštećenje jetre)
- povišene vrijednosti bilirubina (pretrage funkcije jetre iz krvi)

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave primijećene u djece i adolescenata slične su onima opaženima u odraslih. Međutim, u mlađe djece češće su opaženi povišeni jetreni enzimi u krvi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako kod svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kalydeco

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, pretincu za vrećice i vrećici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Pokazalo se da je lijek izmiješan s hranom ili tekućinom stabilan jedan sat.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kalydeco sadrži

Djelatna tvar je ivakaftor.

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici:

Jedna vrećica sadrži 13,4 mg ivakaftora.

Kalydeco 25 mg granule u vrećici:

Jedna vrećica sadrži 25 mg ivakaftora.

Kalydeco 50 mg granule u vrećici:

Jedna vrećica sadrži 50 mg ivakaftora.

Kalydeco 59,5 mg granule u vrećici:

Jedna vrećica sadrži 59,5 mg ivakaftora.

Kalydeco 75 mg granule u vrećici:

Jedna vrećica sadrži 75 mg ivakaftora.

Drugi sastojci su: bezvodni koloidni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, hipromelozaacetatsukcinat, laktoza hidrat, magnezijev stearat, manitol, sukraloza, natrijev laurilsulfat (E487).

Pogledajte na kraju dijela 2 – Kalydeco sadrži laktozu i natrij.

Kako Kalydeco izgleda i sadržaj pakiranja

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici bijele su do gotovo bijele granule.

Kalydeco 25 mg granule u vrećici bijele su do gotovo bijele granule.

Kalydeco 50 mg granule u vrećici bijele su do gotovo bijele granule.

Kalydeco 59,5 mg granule u vrećici bijele su do gotovo bijele granule.

Kalydeco 75 mg granule u vrećici bijele su do gotovo bijele granule.

Granule su dostupne u vrećicama.

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici, Kalydeco 25 mg granule u vrećici, Kalydeco 50 mg granule u vrećici i Kalydeco 75 mg granule u vrećici:

veličina pakiranja od 56 vrećica (sadrži 4 pojedinačna pretinca s 14 vrećica po pretincu).

Kalydeco 13,4 mg granule u vrećici, Kalydeco 59,5 mg granule u vrećici i Kalydeco 75 mg granule u vrećici:

veličina pakiranja od 28 vrećica (sadrži 4 pojedinačna pretinca sa 7 vrećica po pretincu).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszá, 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.