

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės
Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 83,6 mg laktozės monohidrato.

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 167,2 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai mėlynos, kapsulės formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „V 75“, o kita pusė yra lygi (12,7 mm × 6,8 mm modifikuotos tabletės formos).

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai mėlynos, kapsulės formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „V 150“, o kita pusė yra lygi (16,5 mm × 8,4 mm modifikuotos tabletės formos).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kalydeco tabletės skirtos:

- monoterapijai suaugusiems, paaugliams ir 6 metų bei vyresniems vaikams, sveriantiems 25 kg arba daugiau, sergantiems cistine fibroze (CF), kuriems nustatyta cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) geno *R117H* mutacija arba viena iš vartų mechanizmo (angl. *gating*) (III klasės) mutacijų: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* arba *S549R*, gydyti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius);
- vartoti derinant su tezakaftoro / ivakaftoro tabletėmis suaugusiųjų, paauglių ir 6 metų bei vyresnių vaikų, sergančių cistine fibroze (CF), kurie yra homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems yra viena iš šių *CFTR*

geno mutacijų: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G ir 3849+10kbC→T*, gydymui;

- vartoti derinant su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tabletėmis suaugusiųjų ir 6 metų bei vyresnių vaikų ir paauglių, sergančių cistine fibroze (CF), kuriems yra bent viena *CFTR* geno *F508del* mutacija, gydymui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kalydeco turi skirti tik gydytojai, turintys cistinės fibrozės gydymo patirties. Jei paciento genotipas nėra žinomas, prieš pradedant gydymą reikia tiksliai ir įteisintu genotipavimo metodu patvirtinti nurodytos mutacijos buvimą *CFTR* gene (žr. 4.1 skyrių). Su *R117H* mutacija nustatyto poli T varianto fazę reikia nustatyti laikantis vietinių klinikinių rekomendacijų.

Dozavimas

Suaugusiesiems, paaugliams ir 6 metų bei vyresniems vaikams reikia skirti dozes, nurodytas 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos

Amžius / svoris	Rytinė dozė	Vakarinė dozė
Ivakaftoro monoterapija		
6 metų ir vyresni, ≥ 25 kg	Viena ivakaftoro 150 mg tabletė	Viena ivakaftoro 150 mg tabletė
Ivakaftoro derinys su tezakaftoru / ivakaftoru		
Nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg	Viena tezakaftoro 50 mg / ivakaftoro 75 mg tabletė	Viena ivakaftoro 75 mg tabletė
Nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg	Viena tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė	Viena ivakaftoro 150 mg tabletė
12 metų ir vyresni	Viena tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė	Viena ivakaftoro 150 mg tabletė
Ivakaftoro derinys su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru		
Nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg	Dvi ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletės	Viena ivakaftoro 75 mg tabletė
Nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg	Dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės	Viena ivakaftoro 150 mg tabletė
12 metų ir vyresni	Dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės	Viena ivakaftoro 150 mg tabletė

Rytinę ir vakarinę dozę reikia gerti su maždaug 12 valandų pertrauka, kartu su maistu, turinčiu riebalų (žr. „Vartojimo metodas“).

Praleista dozė

Jei praėjo 6 valandos arba mažiau nuo praleistos rytinės arba vakarinės dozės, pacientas turi būti informuotas išgerti ją kiek galima greičiau ir tada vartoti kitą dozę įprastu numatytu laiku. Jei praėjo daugiau kaip 6 valandos nuo įprasto vartojimo laiko, pacientas turi būti informuotas palaukti, kol ateis laikas vartoti kitą dozę įprastu laiku pagal grafiką.

Pacientai, kuriems Kalydeco skiriamas derinant su kitais vaistiniais preparatais, turi būti informuoti nevartoti daugiau nei vienos kiekvieno vaistinio preparato dozės tuo pačiu metu.

Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais

Vartojimo kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A inhibitoriais metu reikia koreguoti ivakaftoro dozę, kaip nurodyta 2 lentelėje. Dozavimo intervalai turi būti keičiami atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

2 lentelė. Dozavimo rekomendacijos, vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A inhibitoriais

Amžius / svoris	Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai	Stiprūs CYP3A inhibitoriai
Ivakaftoro monoterapija		
6 metų ir vyresni, ≥ 25 kg	Viena rytinė ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Viena rytinė ivakaftoro 150 mg tabletė du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
Ivakaftoro vartojimas derinant su tezakaftoru / ivakaftoru		
Nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg	Keičiant kiekvieną parą: - viena rytinė tezakaftoro 50 mg / ivakaftoro 75 mg tabletė pirmą dieną - viena rytinė ivakaftoro 75 mg tabletė kitą dieną Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Viena rytinė tezakaftoro 50 mg / ivakaftoro 75 mg tabletė du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
Nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg	Keičiant kiekvieną parą: - viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė pirmą dieną - viena rytinė ivakaftoro 150 mg tabletė kitą dieną Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
12 metų ir vyresni	Keičiant kiekvieną parą: - viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė pirmą dieną - viena rytinė ivakaftoro 150 mg tabletė kitą dieną Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru		
Nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg	Keičiant kiekvieną parą: - dvi rytinės ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletės pirmą dieną - viena rytinė ivakaftoro 75 mg tabletė kitą dieną Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Dvi rytinės ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletės du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
Nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg	Keičiant kiekvieną parą: - dvi rytinės ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės pirmą dieną - viena rytinė ivakaftoro 150 mg tabletė kitą dieną Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Dvi rytinės ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.

Amžius / svoris	Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai	Stiprūs CYP3A inhibitoriai
12 metų ir vyresni	Keičiant kiekvieną parą: - dvi rytinės ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės pirmą dieną - viena rytinė ivakaftoro 150 mg tabletė kitą dieną Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Dvi rytinės ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Duomenų apie ivakaftorą (monoterapija arba kombinuotu režimu) gydytus senyvus pacientus yra labai nedaug. Šiai pacientų populiacijai dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (30 ml/min. arba mažesnis kreatinino klirensas) arba galutinės stadijos inkstų liga, Kalydeco rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*) arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), ivakaftoro dozę reikia koreguoti taip, kaip nurodyta 3 lentelėje (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

3 lentelė. Dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Amžius / svoris	Vidutinio sunkumo (B klasė pagal <i>Child-Pugh</i>)	Sunkus (C klasė pagal <i>Child-Pugh</i>)
Ivakaftoro monoterapija		
6 metų ir vyresni, ≥ 25 kg	Viena rytinė ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Vartoti nerekomenduojama , nebent nauda būtų didesnė už riziką. Jeigu vartojama, viena rytinė ivakaftoro 150 mg tabletė kas antrą parą arba rečiau, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
Ivakaftoro vartojimas derinant su tezakaftoru / ivakaftoru		
Nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg	Viena rytinė tezakaftoro 50 mg / ivakaftoro 75 mg tabletė kartą per parą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Vartoti nerekomenduojama , nebent nauda būtų didesnė už riziką. Jeigu vartojama, viena rytinė tezakaftoro 50 mg / ivakaftoro 75 mg tabletė kartą per parą arba rečiau, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
Nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg	Viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Vartoti nerekomenduojama , nebent nauda būtų didesnė už riziką. Jeigu vartojama, viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą arba rečiau, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
12 metų ir vyresni	Viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Vartoti nerekomenduojama , nebent nauda būtų didesnė už riziką. Jeigu vartojama, viena rytinė tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą arba rečiau, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru		
Nuo 6 iki < 12 metų, < 30 kg	Vartoti nerekomenduojama , nebent tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jeigu vaistinis preparatas skiriamas, dozę reikia koreguoti taip: • 1 diena: dvi ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletės ryte • 2 diena: viena ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletė ryte Po to toliau pakaitomis vartokite 1 dienos ir 2 dienos dozes. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Vartoti negalima.

Amžius / svoris	Vidutinio sunkumo (B klasė pagal <i>Child-Pugh</i>)	Sunkus (C klasė pagal <i>Child-Pugh</i>)
Nuo 6 iki < 12 metų, ≥ 30 kg	Vartoti nerekomenduojama, nebent tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jeigu vaistinis preparatas skiriamas, dozę reikia koreguoti taip: • 1 diena: dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės ryte • 2 diena: viena ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletė ryte. Po to toliau pakaitomis vartokite 1 dienos ir 2 dienos dozes. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Vartoti negalima.
12 metų ir vyresni	Vartoti nerekomenduojama, nebent tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką.* Jeigu vaistinis preparatas skiriamas, dozę reikia koreguoti taip: • 1 diena: dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės ryte • 2 diena: viena ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletė ryte Po to toliau pakaitomis vartokite 1 dienos ir 2 dienos dozes. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Vartoti negalima.

Vaikų populiacija

Ivakaftoro monoterapijos saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 1 mėnesio vaikams arba jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams, kurie gimė neišnešioti (mažiau kaip 37 savaičių gestacinio amžiaus), taip pat ivakaftoro derinant su tezakaftoru / ivakaftoru jaunesniems kaip 6 metų vaikams arba ivakaftoro derinant su tezakaftoru / ivakaftoru / eleksakaftoru jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Duomenų apie jaunesnius kaip 6 metų pacientus, kuriems nustatyta *CFTR* geno *R117H* mutacija, nepakanka. Turimi duomenys apie 6 metų ir vyresnius pacientus pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Pacientams reikia nurodyti nuryti visą tabletę. Prieš ryjant tablečių kramtyti, smulkinti ar laužyti negalima, nes šiuo metu nėra klinikinių duomenų, patvirtinančių kitus vartojimo metodus.

Ivakaftoro tabletes reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų.

Vartojimo metu reikia vengti vartoti maistą ar gėrimus, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Į tyrimus 770-102, 770-103, 770-111 ir 770-110 buvo įtraukti tik CF sergantys pacientai, kuriems bent viename *CFTR* geno alelyje nustatyta *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* vartų mechanizmo (III klasės), *G970R* arba *R117H* mutacija (žr. 5.1 skyrių).

Tyrime 770-111 dalyvavo keturi pacientai su *G970R* mutacija. Trims iš keturių pacientų chloridų kiekio prakaito tyrimo rezultato pokytis buvo < 5 mmol/l, šioje grupėje kliniškai reikšmingo FEV₁ pagerėjimo po 8 gydymo savaitių nenustatyta. Klinikinio veiksmingumo pacientams su *CFTR* geno *G970R* mutacija nustatyti nepavyko (žr. 5.1 skyrių).

II fazės tyrimo, kuriame dalyvavo CF sergantys pacientai, kurie yra homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, veiksmingumo rezultatai neparodė statistiškai reikšmingo FEV₁ skirtumo per 16 gydymo ivakaftoru savaitių, lyginant su placebo (žr. 5.1 skyrių). Todėl šiems pacientams vien ivakaftoro vartoti nerekomenduojama.

Tyrimo 770-110 metu mažiau teigiamas ivakaftoro poveikis nustatytas pacientams, kuriems nustatyta *R117H-7T* mutacija, susijusi su lengvesne liga (žr. 5.1 skyrių).

Ivakaftoro negalima skirti derinant su tezakaftoru / ivakaftoru CF sergantiems pacientams, kurie yra heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir turi antrąją *CFTR* mutaciją, nenurodytą 4.1 skyriuje.

Padidėjęs transaminazių aktyvumas ir kepenų pažeidimas

Ciroze ir portine hipertenzija sergantiems pacientams, gydomiems ivakaftoru derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, nustatytas kepenų nepakankamumas, dėl kurio prireikė transplantacijos. Pažengusia kepenų liga (pvz., ciroze, portine hipertenzija) jau sergantiems pacientams ši vaistinė preparatą reikia skirti atsargiai ir tik tais atvejais, kai tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei skiriama šiems pacientams, pradėjus gydymą juos reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

CF sergantiems pacientams dažnai būna vidutiniškai padidėjęs transaminazių (alanino transaminazės [ALT] arba aspartato transaminazės [AST]) aktyvumas kraujyje. Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje buvo pastebėtas kai kuriems pacientams, kuriems taikyta ivakaftoro monoterapija ir derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru. Pacientams, vartojantiems ivakaftorą derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, šis padidėjimas kartais buvo susijęs su padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija tuo pat metu. Todėl rekomenduojama visiems pacientams atlikti transaminazių (ALT ir AST) aktyvumo ir bendrojo bilirubino koncentracijos tyrimus prieš pradėdant gydymą ivakaftoru, kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet. Visiems pacientams, kuriems anksčiau buvo kepenų liga arba padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje, reikia apsvarstyti, ar nereikia dažniau atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Reikšmingai padidėjęs transaminazių aktyvumui kraujyje (pvz., pacientams, kurių ALT arba AST $> 5 \times$ viršutinės normos ribą (VNR) arba ALT ar AST $> 3 \times$ VNR ir bilirubino koncentracija $> 2 \times$ VNR), reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir atidžiai stebėti laboratorinių tyrimų rezultatus, kol šie rodikliai normalizuosis. Kai normalizuosis padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje, reikia apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą, atsižvelgiant į naudą ir riziką (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

6 metų ir vyresniems pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymas vienu ivakaftoru arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru nerekomenduojamas, nebent nauda būtų didesnė už riziką. Šių pacientų gydyti ivakaftoru kartu su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru deriniu negalima (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje bei 4.8 ir 5.2 skyrius).

6 metų ir vyresniems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vartoti ivakaftoro kartu su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru deriniu nerekomenduojama. Galimybę

skirti vaistinį preparatą reikia apsvarstyti tik, jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei vaistinis preparatas skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.8 bei 5.2 skyrius).

Depresija

Ivakaftoru, dažniausiai derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, vartojimo laikotarpiu pacientams nustatyta depresija (įskaitant mintis apie savižudybę arba mėginimus nusižudyti), paprastai pasireiškianti per tris mėnesius nuo gydymo pradžios ir pacientams, kuriems yra buvę psichikos sutrikimų. Kai kuriais atvejais sumažinus dozę arba nutraukus gydymą simptomai susilpnėjo. Pacientus (ir globėjus) reikia įspėti, kad būtina stebėti, ar neatsiranda prislėgta nuotaika, minčių apie savižudybę arba neįprastų elgesio pokyčių ir, jeigu yra šių simptomų, nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, gydyti ivakaftoru rekomenduojama atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai po organų transplantacijos

Gydymas ivakaftoru CF sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija, netirtas. Todėl vartoti pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija, nerekomenduojama. Informacija apie sąveiką su ciklosporinu arba takrolimuzu pateikta 4.5 skyriuje.

Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai

Nepageidaujamų išbėrimo reiškinų dažnis vartojant ivakaftorą su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro deriniu buvo didesnis moterims nei vyrams, ypač hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims. Negalima atmesti hormoninių kontraceptikų įtakos išbėrimo atsiradimui. Hormoninius kontraceptikus vartojančioms pacientėms, kurioms atsirado išbėrimas, reikia apsvarstyti galimybę laikinai nutraukti gydymą ivakaftoru derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru ir hormoniniais kontraceptikais. Praėjus išbėrimui, reikia apsvarstyti, ar reikėtų atnaujinti gydymą ivakaftoru derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, bet be hormoninių kontraceptikų. Jeigu išbėrimas nesikartoja, galima apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą hormoniniais kontraceptikais (žr. 4.8 skyrių).

Sąveika su vaistiniais preparatais

CYP3A induktoriai

Kartu vartojami CYP3A induktoriai reikšmingai sumažina ivakaftoro ekspoziciją, dėl to gali išnykti ivakaftoro poveikis; todėl vartoti ivakaftoro kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A inhibitoriai

Ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro ekspozicija padidėja, kai vartojama kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. Vartojant kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, reikia koreguoti ivakaftoro dozę (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje bei 4.5 skyrių).

Vaikų populiacija

Ivakaftoru ir režimu, į kurį įeina ivakaftoras, gydytiems pacientams vaikams nustatyti neįgimti akies lęšiuko drumstumo / kataraktų be pasekmių regėjimui atvejai. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., kortikosteroidų vartojimas ir spinduliuotės poveikis), negalima atmesti galimos

su gydymu ivakaftoru susijusios rizikos. Pacientams vaikams, kuriems pradedamas gydymas ivakaftoru, rekomenduojama atlikti pradinius ir kontrolinius oftalmologinius tyrimus (žr. 5.3 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ivakaftoras yra CYP3A4 ir CYP3A5 substratas. Ivakaftoras yra silpnas CYP3A bei P-glikoproteino (P-gp) inhibitorius ir galimas CYP2C9 inhibitorius. *In vitro* tyrimai parodė, kad ivakaftoras nėra P-gp substratas.

Vaistiniai preparatai, veikiantys ivakaftoro farmakokinetiką

CYP3A induktoriai

Vartojant ivakaftorą kartu su stipriu CYP3A induktoriumi rifampicinu, ivakaftoro ekspozicija (AUC) sumažėjo 89 %, o hidroksimetilivakaftoro (M1) – sumažėjo palyginti mažesniu laipsniu, nei ivakaftoro. Vartoti ivakaftoro kartu su stipriais CYP3A induktoriais, pvz., rifampicinu, rifabutinu, fenobarbitaliu, karbamazepinu, fenitoinu ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniais preparatais, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant ivakaftorą kartu su vidutinio stiprumo ar silpnais CYP3A induktoriais, dozės koreguoti nerekomenduojama.

CYP3A inhibitoriai

Ivakaftoras yra jautrus CYP3A substratas. Vartojant kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi ketokonazolu, ivakaftoro ekspozicija padidėjo (matuojama kaip plotas po kreive [AUC]) 8,5 karto, o M1 – padidėjo palyginti mažesniu laipsniu, nei ivakaftoro. Vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, pvz., ketokonazolu, itraconazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, telitromicinu ir klaritromicinu, rekomenduojama sumažinti ivakaftoro dozę (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.4 skyrių).

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi flukonazolu, ivakaftoro ekspozicija padidėjo 3 kartus, o M1 – padidėjo palyginti mažesniu laipsniu, nei ivakaftoro. Pacientams, kartu vartojantiems vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius, pvz., flukonazolą, eritromiciną bei verapamilį, rekomenduojama sumažinti ivakaftoro dozę (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.4 skyrių).

Vartojant ivakaftorą kartu su greipfrutų sultimis, kurių sudėtyje yra vieno arba kelių komponentų, vidutiniškai stipriai slopinančių CYP3A, gali padidėti ivakaftoro ekspozicija. Gydymo ivakaftoru metu reikia vengti vartoti maistą ar gėrimus, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.2 skyrių).

Galima ivakaftoro sąveika su nešikliais

In vitro tyrimai parodė, kad ivakaftoras nėra OATP1B1 ar OATP1B3 substratas. Ivakaftoras ir jo metabolitai yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratai *in vitro*. Dėl jam būdingos didelės skvarbos ir mažos išsiskyrimo nepakitusia forma

tikimybės nėra tikėtina, kad kartu vartojant *BCRP* inhibitorius pakistų ivakaftoro ir M1-IVA ekspozicija, o bet kokie galimi M6-IVA ekspozicijos pokyčiai neturėtų būti kliniškai reikšmingi.

Ciprofloksacinas

Vartojant ciprofloksaciną kartu su ivakaftoru, ivakaftoro ekspozicija nepakito. Vartojant ivakaftorą kartu su ciprofloksacinu, dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia ivakaftoras

Ivakaftoro vartojimas gali padidinti sisteminę vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs CYP2C9 ir (arba) P-gp ir (arba) CYP3A substratai, ekspoziciją, dėl to gali padidėti arba pailgėti jų gydomasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos.

CYP2C9 substratai

Ivakaftoras gali slopinti CYP2C9. Todėl vartojant ivakaftorą kartu su varfarinu rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS). Kiti vaistiniai preparatai, kurių ekspozicija gali padidėti, yra glimepiridas ir glipizidas, šiuos vaistinius preparatus reikia vartoti atsargiai.

Digoksinas ir kiti P-gp substratai

Vartojant kartu su jautriu P-gp substratu digoksinu, digoksino ekspozicija padidėjo 1,3 karto, tai rodo, kad ivakaftoras silpnai slopino P-gp. Ivakaftoro vartojimas gali padidinti sisteminę vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs P-gp substratai, ekspoziciją, dėl to gali padidėti arba pailgėti jų gydomasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos. Kartu su digoksinu arba kitais mažo terapinio indekso P-gp substratais, pvz., ciklosporinu, everolimuzu, sirolimuzu arba takrolimuzu, reikia vartoti atsargiai ir atitinkamai stebėti.

CYP3A substratai

Vartojant kartu su jautriu CYP3A substratu midazolamu (geriamuoju), midazolamo ekspozicija padidėjo 1,5 karto, taip pat ivakaftoras silpnai slopino CYP3A. CYP3A substratų, pvz., midazolamo, alprazolamo, diazepamio arba triazolamo, dozės koreguoti nereikia, kai jie vartojami kartu su ivakaftoru.

Hormoniniai kontraceptikai

Ištyrus ivakaftoro vartojimą kartu su estrogenų/progesterono geriamuoju kontraceptiku, reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko ekspozicijai nenustatyta. Todėl geriamųjų kontraceptikų dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie ivakaftoro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu ivakaftoro geriau nevartoti.

Žindymas

Negausūs turimi duomenys rodo, kad ivakaftoro išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo ivakaftoru.

Vaisingumas

Duomenų apie ivakaftoro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Ivakaftoras turėjo įtakos žiurkių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ivakaftoras gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Ivakaftoras gali sukelti galvos svaigimą (žr. 4.8 skyrių), todėl pacientams, kuriems pasireiškė galvos svaigimas, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Ivakaftorą vartojusiems 6 metų ir vyresniems pacientams dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas (23,9 %), burnos ir ryklės skausmas (22,0 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (22,0 %), užgulta nosis (20,2 %), pilvo skausmas (15,6 %), nosiaryklės uždegimas (14,7 %), viduriavimas (12,8 %), galvos svaigimas (9,2 %), išbėrimas (12,8 %) ir bakterijos skrepliuose (12,8 %). Transaminazių aktyvumas kraujyje padidėjo 12,8 % ivakaftoru gydytų pacientų, palyginti su 11,5 % pacientų, vartojusių placebą.

Nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų pacientams dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: užgulta nosis (26,5 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (23,5 %), transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas (14,7 %), bėrimas (11,8 %) ir bakterijos skrepliuose (11,8 %).

Tarp sunkių nepageidaujamų reakcijų ivakaftorą vartojusiems pacientams buvo pilvo skausmas (0,9 %) ir transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas (1,8 %), sunkios nepageidaujamos išbėrimo reakcijos nustatytos 1,5 % 12 metų ir vyresnių pacientų, gydytų kartu su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru deriniu (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

4 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant vien ivakaftorą atliekant klinikinius tyrimus (placebu kontroliuojamus ir nekontroliuojamus tyrimus), kurių metu ivakaftoro ekspozicija truko nuo 16 savaičių iki 144 savaičių. Papildomos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant ivakaftorą derinant su tezakaftoru / ivakaftoru ir (arba) derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, taip pat pateikiamos 4 lentelėje. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	labai dažnas
	Nosiaryklės uždegimas	labai dažnas
	Gripas [†]	dažnas

Organų sistemos klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
	Rinitas	dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija [†]	dažnas
Psichikos sutrikimai	Depresija	dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	labai dažnas
	Galvos svaigimas	labai dažnas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Ausų skausmas	dažnas
	Ausų diskomfortas	dažnas
	Tinitas	dažnas
	Būgnelio membranos hiperemija	dažnas
	Vestibulinio aparato sutrikimas	dažnas
	Užgultos ausys	nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Burnos ir ryklės skausmas	labai dažnas
	Užgulta nosis	labai dažnas
	Sutrikęs kvėpavimas [†]	dažnas
	Rinorėja [†]	dažnas
	Sinusų užburkimas	dažnas
	Ryklės eritema	dažnas
	Švokštimas [†]	nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	labai dažnas
	Viduriavimas	labai dažnas
	Viršutinės pilvo dalies skausmas [†]	dažnas
	Flatulencija [†]	dažnas
	Pykinimas [*]	dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje	labai dažnas
	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas [†]	labai dažnas
	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas [†]	dažnas
	Kepenų pažeidimas [^]	dažnis nežinomas
	Padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija [^]	dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Bėrimas	labai dažnas
	Aknė [†]	dažnas
	Niežėjimas [†]	dažnas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Krūties auglys	dažnas
	Krūties uždegimas	nedažnas
	Ginekomastija	nedažnas
	Spenelio sutrikimas	nedažnas
	Spenelio skausmas	nedažnas
Tyrimai	Bakterijos skrepliuose	labai dažnas
	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje [†]	dažnas
	Padidėjęs kraujospūdis [†]	nedažnas

* Nepageidaujama reakcija ir dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų metu vartojant ivakaftorą derinyje su tezakaftoru/ ivakaftoru.

† Nepageidaujama reakcija ir dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų metu vartojant ivakaftorą derinyje su tezakaftoru / ivakaftoru / eleksakaftoru

[^] Remiantis vaistiniame preparate pateiktomis rinką gautais duomenimis, vartojant ivakaftorą derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, nustatytas kepenų pažeidimas (padidėjęs ALT bei AST aktyvumas ir bendrojo

bilirubino koncentracija), taip pat įskaitant kepenų nepakankamumą, dėl kurio prireikė transplantacijos ciroze ir portine hipertenzija jau sergantiems pacientams. Dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje

48 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų ivakaftoro monoterapijos tyrimų 770-102 ir 770-103, kuriuose dalyvavo 6 metų ir vyresni pacientai, metu didžiausio > 8 , > 5 arba $> 3 \times \text{VNR}$ transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje dažnis ivakaftoru gydytiems pacientams sudarė 3,7 %, 3,7 % ir 8,3 %, placebo grupėje – atitinkamai 1,0 %, 1,9 % ir 8,7 %. Du pacientai – vienas placebo vartojęs pacientas ir vienas ivakaftorą vartojęs pacientas – visiškai nutraukė gydymą dėl $> 8 \times \text{VNR}$ transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimo. Nė vienam ivakaftoru gydytam pacientui nepasireiškė $> 3 \times \text{VNR}$ transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimo, susijusio su $> 1,5 \times \text{VNR}$ padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija. Ivakaftoru gydytiems pacientams transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas iki $> 5 \times \text{VNR}$ dažniausiai praėjo nenutraukus gydymo. Ivakaftoro vartojimas buvo sustabdytas daugumai pacientų, kuriems nustatytas $> 5 \times \text{VNR}$ transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas. Visais atvejais, kai vartojimas buvo sustabdytas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje ir vėliau buvo tęsiamas, ivakaftoro vartojimą buvo galima sėkmingai tęsti (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuojamų, III fazės tezakaftoro / ivakaftoro tyrimų (iki 24 savaičių) metu didžiausio transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo > 8 , > 5 arba $> 3 \times \text{VNR}$ atvejų dažnis tezakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams buvo 0,2 %, 1,0 % ir 3,4 % bei 0,4 %, 1,0 % ir 3,4 % placebo gydytiems pacientams. Vienas vaistiniu preparatu gydytas pacientas (0,2 %) ir 2 placebo gydyti pacientai (0,4 %) visiškai nutraukė gydymą dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo. Nė vienam tezakaftoru / ivakaftoru gydytam pacientui nenustatytas transaminazių aktyvumo padidėjimas $> 3 \times \text{VNR}$, susijęs su $> 2 \times \text{VNR}$ padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija.

24 savaičių, placebo kontroliuojamo, III fazės ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tyrimo metu šie skaičiai buvo 1,5 %, 2,5 % ir 7,9 % ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams ir 1,0 %, 1,5 % bei 5,5 % placebo gydytiems pacientams. Nepageidaujamų padidėjusio transaminazių aktyvumo reakcijų dažnis buvo 10,9 % ivakaftoru su tezakaftoro / ivakaftoro / eleksakaftoro deriniu gydytiems pacientams bei 4,0 % placebo gydytiems pacientams.

Po pateikimo rinkai pranešta apie gydymo nutraukimo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai

Tyrimo 445-102 metu nepageidaujamų išbėrimo reiškinių (pvz., išbėrimo, niežtinčio išbėrimo) dažnis buvo 10,9 % ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams ir 6,5 % placebo gydytiems pacientams. Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai paprastai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. Nepageidaujamų išbėrimo reiškinių dažnis pagal pacientų lytį buvo 5,8 % vyrams ir 16,3 % moterims ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytų pacientų grupėje ir 4,8 % vyrams bei 8,3 % moterims placebo gydytų pacientų grupėje. Ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytų pacientų grupėje nepageidaujamų išbėrimo reiškinių dažnis buvo 20,5 % hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims ir 13,6 % hormoninių kontraceptikų nevartojančioms moterims (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas

Tyrimo 445-102 metu didžiausio kreatinfosfokinazės aktyvumo $> 5 \times \text{VNR}$ atvejų dažnis buvo 10,4 % ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams ir 5,0 % placebo gydytiems pacientams. Nustatytas kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas paprastai praėjo ir buvo be simptomų, daugumoje atvejų jis nustatytas po fizinės veiklos. Nė vienam ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytam pacientui dėl padidėjusio kreatinfosfokinazės aktyvumo gydymas nebuvo nutrauktas.

Padidėjęs kraujospūdis

Tyrimo 445-102 metu didžiausias vidutinio sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 3,5 mmHg ir 1,9 mmHg ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams (pradinio įvertinimo metu: 113 mmHg sistolinis ir 69 mmHg diastolinis) bei 0,9 mmHg ir 0,5 mmHg placebo gydytiems pacientams (pradinio įvertinimo metu: 114 mmHg sistolinis ir 70 mmHg diastolinis).

Pacientų, kuriems mažiausiai du kartus sistolinis kraujospūdis buvo > 140 mmHg arba diastolinis kraujospūdis buvo > 90 mmHg, dalis buvo atitinkamai 5,0 % ir 3,0 % ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams, palyginti su atitinkamai 3,5 % ir 3,5% placebo gydytiems pacientams.

Vaikų populiacija

Ivakaftoro monoterapija

Buvo vertinami 43 pacientų nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 24 mėnesių (7 iš jų buvo jaunesni kaip 4 mėnesių), 34 pacientų nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, 61 paciento nuo 6 iki mažiau nei 12 metų ir 94 pacientų nuo 12 iki mažiau nei 18 metų ivakaftoro 24 savaitių monoterapijos saugumo duomenys.

Ivakaftoro (monoterapija arba vartojamo derinyje) saugumo duomenys paprastai yra panašūs tarp pacientų vaikų ir taip pat panašūs į suaugusių pacientų.

Atliekant tyrimus 770-103, 770-111 ir 770-110 (pacientai nuo 6 iki mažiau nei 12 metų), tyrimą 770-108 (pacientai nuo 2 iki mažiau nei 6 metų) ir tyrimą 770-124 (pacientai nuo 1 iki mažiau nei 24 mėnesių) nustatytas transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje padidėjimo dažnis nurodytas 5 lentelėje. Placebu kontroliuojamų tyrimų metu transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimo dažnis ivakaftoru gydytoje grupėje (15,0 %) ir placebo grupėje (14,6 %) buvo panašus. Didžiausias kepenų funkcijos tyrimo rodiklių aktyvumo kraujyje padidėjimas vaikams apskritai buvo didesnis nei vyresniems pacientams. Visose populiacijose po vartojimo sustabdymo didžiausias kepenų funkcijos tyrimo rodiklių aktyvumo kraujyje padidėjimas vėl grįžo į pradinį lygį ir beveik visais atvejais, kai vartojimas buvo sustabdytas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje ir vėliau buvo tęsiamas, ivakaftoro vartojimą buvo galima sėkmingai tęsti (žr. 4.4 skyrių). Nustatyti atvejai, rodantys nepageidaujamos reakcijos atsinaujinimą pakartotinai skyrus preparatą.

Tyrimo 770-108 metu vienam pacientui ivakaftoro vartojimas buvo visam laikui nutrauktas. Tyrimo 770-124 metu nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 4 mėnesių pacientų kohortoje 1 mėnesio amžiaus (14,3 %) pacientui nustatytos ALT > 8 × VNR ir AST nuo > 3 iki ≤ 5 × VNR transaminazių aktyvumo vertės, dėl kurių reikėjo nutraukti ivakaftoro vartojimą (žr. 4.4 skyrių apie gydymą dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo).

5 lentelė. Padidėjęs transaminazių aktyvumas pacientams nuo 1 mėnesio iki < 12 metų, kuriems taikyta ivakaftoro monoterapija

Amžiaus grupė	n	% pacientų > 3 × VNR	% pacientų > 5 × VNR	% pacientų > 8 × VNR
Nuo 6 iki < 12 metų	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
Nuo 2 iki < 6 metų	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
Nuo 12 iki < 24 mėnesių	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
Nuo 1 iki < 12 mėnesių	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivakaftoro vartojimas derinant su tezakaftoru / ivakaftoru

Tezakaftoro / ivakaftoro derinio su ivakaftoru saugumas buvo vertinamas 124 pacientams nuo 6 iki mažiau nei 12 metų. Tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg ir ivakaftoro 150 mg dozių derinys

klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvautų nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų vaikai, sveriantys nuo 30 iki < 40 kg, neištirtas.

Saugumo duomenys paprastai yra panašūs tarp vaikų bei paauglių ir taip pat panašūs į suaugusių pacientų.

Atliekant 24 savaičių, atvirąjį 3 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų (tyrimą 661-113, B dalį, n = 70), didžiausio > 8, > 5 ir > 3 x VNR transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje dažnis buvo atitinkamai 1,4 %, 4,3 % ir 10,0 %. Nė vienam tezakaftoru / ivakaftoru gydytam pacientui nenustatytas > 3 x VNR transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas, susijęs su > 2 x VNR padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija, ir nė vienas pacientas nenutraukė gydymo tezakaftoru / ivakaftoru dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje. Vienam pacientui gydymas buvo sustabdytas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje ir vėliau gydymas tezakaftoru / ivakaftoru buvo sėkmingai tęsiamas (žr. 4.4 skyrių apie gydymą dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo).

Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru

Tyrimų 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 ir 445-111 metu ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro derinio su ivakaftoru saugumo duomenys buvo vertinami 228 pacientams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų. Vaikų ir suaugusių pacientų saugumo duomenys paprastai yra panašūs.

Atliekant klinikinį tyrimą 445-106, kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų, didžiausio > 8, > 5 ir > 3 x VNR transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje dažnis buvo atitinkamai 0,0 %, 1,5 % ir 10,6 %. Nė vienam ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytam pacientui nenustatytas > 3 x VNR transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas, susijęs su > 2 x VNR padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija, ir nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Atliekant klinikinį tyrimą 445-111, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, didžiausio > 8, > 5 ir > 3 x VNR transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje dažnis buvo atitinkamai 1,3 %, 2,7 % ir 8,0 %. Nė vienam ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytam pacientui nenustatytas > 3 x VNR transaminazių aktyvumo padidėjimas, susijęs su > 2 x VNR padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija, ir nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Išbėrimas

Atliekant tyrimą 445-111, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau nei 6 metų, 15 (20,0 %) tiriamųjų nustatytas bent 1 išbėrimo reiškiny, 4 (9,8 %) mergaitėms ir 11 (32,4 %) berniukų.

Lęšiuko drumstumas

Vienam pacientui nustatytas nepageidaujamas lęšiuko drumstumo reiškiny.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specialių priešnuodžių perdozavus ivakaftoro nėra. Perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių paciento organizmo būklės rodiklių, kepenų funkcijos tyrimų rezultatų ir klinikinės būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti kvėpavimo sistemos preparatai, ATC kodas – R07AX02.

Veikimo mechanizmas

Ivakaftoras yra CFTR baltymo stimulatorius, t. y., *in vitro* ivakaftoras sustiprina CFTR kanalų vartų mechanizmą chloridų pernašai padidinti nurodytose vartų mechanizmo mutacijose (išvardytose 4.1 skyriuje), kurioms būdinga sumažėjusi atviro kanalo tikimybė, palyginti su normaliu CFTR. Ivakaftoras taip pat didina *R117H-CFTR*, kuriam būdinga maža atviro kanalo tikimybė (vartų mechanizmas) ir sumažėjusi kanalo srovės amplitudė (laidumas), atviro kanalo tikimybę. *G970R* mutacija sukelia splaisingo defektą, dėl to ląstelės paviršiuje yra mažai CFTR baltymo arba jo nėra, tai gali paaiškinti tyrimo 770-111 rezultatus, nustatytus tiriamiesiems su šia mutacija (žr. poskyrių „Farmakodinaminis poveikis“ ir „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“ duomenis).

In vitro atsakas, nustatytas vieno kanalo potencialo fiksacijos eksperimentais, naudojant graužikų ląstelių, kuriose aptinkama CFTR raiška, membranos potencialus, nebūtinai atitinka *in vivo* farmakodinaminį atsaką (pvz., chloridų kiekį prakaitu) arba klinikinę naudą. Tikslus mechanizmas, skatinantis ivakaftorą sustiprinti normalių ir kai kurių mutantinių CFTR formų vartų mechanizmo aktyvumą šioje sistemoje, nėra visiškai išaiškintas.

Farmakodinaminis poveikis

Ivakaftoro monoterapija

Tyrimų 770-102 ir 770-103 metu pacientams su *G551D* mutacija viename *CFTR* geno alelyje ivakaftoras sąlygojo greitą (per 15 dienų), didelį (vidutinis chloridų kiekio prakaitu pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo atitinkamai -48 mmol/l [95 % PI: -51, -45] ir -54 mmol/l [95 % PI: -62, -47]) ir ilgalaikį (išsilaikiusį 48 savaites) chloridų koncentracijos prakaitu sumažėjimą.

Atliekant tyrimą 770-111, 1 dalį, pacientams, kuriems nustatyta *CFTR* geno ne *G551D* vartų mechanizmo mutacija, gydymas ivakaftoru sąlygojo greitą (15 dienų) ir reikšmingą vidutinį -49 mmol/l (95 % PI: -57, -41) chloridų kiekio prakaitu pokytį per 8 gydymo savaites nuo pradinio įvertinimo. Tačiau pacientams su *G970R-CFTR* mutacija absoliučiojo chloridų kiekio prakaitu pokyčio vidurkis (SN) 8 savaitę buvo -6,25 (6,55) mmol/l. Tyrimo 2 dalies rezultatai buvo panašūs į 1 dalies rezultatus. Kontrolinio apsilankymo po 4 savaičių (praėjus 4 savaitėms po ivakaftoro vartojimo pabaigos) metu nustatyta, kad vidutinės chloridų kiekio prakaitu vertės kiekvienoje grupėje tapo panašiomis į vertes, nustatytas prieš pradedant gydymą.

Atliekant tyrimą 770-110, 6 metų ir vyresniems CF sergantiems pacientams, kuriems nustatyta *CFTR* geno *R117H* mutacija, gydymo skirtumas pagal vidutinį chloridų kiekio prakaitu pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites buvo -24 mmol/l (95 % PI -28, -20). Pogrupių analizėse pagal amžių gydymo skirtumas buvo -21,87 mmol/l (95 % PI: -26,46, -17,28) 18 metų arba vyresniems pacientams ir -27,63 mmol/l (95 % PI: -37,16, -18,10) nuo 6 iki 11 metų pacientams. Į šį tyrimą buvo įtraukti du pacientai nuo 12 iki 17 metų.

Ivakaftoro vartojimas derinant su tezakaftoru / ivakaftoru

Tyrimė 661-106 (pacientams, kurie yra homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu) gydymo skirtumas tarp ivakaftoro, vartojamo derinant su tezakaftoru / ivakaftoru, ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį chloridų kiekio prakaitu pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo -10,1 mmol/l (95 % PI: -11,4, -8,8).

Tyrimė 661-108 (pacientams, kurie yra heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems yra antroji mutacija, susijusi su liekamuoju CFTR aktyvumu) gydymo skirtumas pagal vidutinį absoliutųjį

chloridų kiekio prakaitu pokytį nuo pradinio įvertinimo per 8 savaites buvo -9,5 mmol/l (95 % PI: -11,7, -7,3) tarp tezakaftoro / ivakaftoro, vartojamo derinant su ivakaftoru ir placebo, bei -4,5 mmol/l (95 % PI: -6,7, -2,3) tarp ivakaftoro ir placebo.

Tyrimė 661-115 (nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų pacientai, kurie buvo homozigotiniai arba heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir antrosios mutacijos, susijusios su likusiu CFTR aktyvumu, atžvilgiu) gydymo skirtumas pagal chlorido kiekio prakaitu vidutinį absoliutųjį pokytį per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -12,3 mmol/l (95 % PI: -15,3; -9,3) tezakaftoro / ivakaftoro grupėje.

Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru

Tyrimė 445-102 (pacientams, kuriems buvo *F508del* mutacija viename alelyje ir mutacija antrajame alelyje, dėl to numatoma, kad CFTR baltymo negaminama arba CFTR baltymas neperneša chlorido ir nereaguoja į ivakaftorą bei tezakaftoro ir ivakaftoro derinį (minimalios funkcijos mutacija) *in vitro*) gydymo skirtumas tarp ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį chloridų kiekio prakaitu pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -41,8 mmol/l (95 % PI: -44,4, -39,3).

Tyrimė 445-103 (pacientams, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu) gydymo skirtumas tarp ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro ir tezakaftoro / ivakaftoro pagal vidutinį absoliutųjį chloridų kiekio prakaitu pokytį per 4 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -45,1 mmol/l (95 % PI: -50,1; -40,1).

Tyrimė 445-104 (pacientams, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo mutacija antrajame alelyje su vartų mechanizmo defektu arba liekamuoju CFTR aktyvumu) gydymo skirtumas tarp ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro ir kontrolinės grupės (ivakaftoro monoterapijos grupės arba tezakaftoro / ivakaftoro, vartojamo derinant su ivakaftoru, grupės) pagal vidutinį absoliutųjį chloridų kiekio prakaitu pokytį per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -23,1 mmol/l (95 % PI: -26,1; -20,1).

Tyrimė 445-106 (nuo 6 iki mažiau nei 12 metų pacientams, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija) chloridų kiekio prakaitu vidutinis absoliutasis pokytis per 24 savaites (n = 60) nuo pradinio įvertinimo (n = 62) buvo -60,9 mmol/l (95 % PI: -63,7; -58,2).^{*} Chlorido kiekio prakaitu vidutinis absoliutasis pokytis per 12 savaites nuo pradinio įvertinimo (n = 59) buvo -58,6 mmol/l (95 % PI: -61,1; -56,1).

^{*} Buvo turimi ne visų dalyvių, įtrauktų į analizes, visų kontrolinių apsilankymų duomenys, ypač nuo 16 savaitės. Galimybes surinkti duomenis po 24 savaites apsunkino COVID-19 pandemija. 12 savaites duomenis pandemija paveikė mažiau.

Tyrimė 445-116 (nuo 6 iki mažiau nei 12 metų pacientams, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija), vidutinis gydymo skirtumas tarp ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro derinant su ivakaftoru grupės ir placebo grupės pagal chloridų koncentracijos prakaitu absoliutųjį pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -51,2 mmol/l (95 % PI: -55,3; -47,1).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ivakaftoro monoterapija

Tyrimai 770-102 ir 770-103: tyrimai, kuriuose dalyvavo CF sergantys pacientai, kuriems nustatytos G551D vartų mechanizmo mutacijos

Ivakaftoro veiksmingumas buvo vertinamas atliekant du III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus, daugiacentrius tyrimus, kuriuose dalyvavo kliniškai stabilūs CF

sergantys pacientai, kuriems bent viename alelyje nustatyta *CFTR* geno *G551D* mutacija ir kuriems prognozuojamas $FEV_1 \geq 40$ %.

Abiejuose tyrimuose pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta greta jiems skirtų vaistų nuo CF (tobramicino, dornazės alfa) 48 savaites kas 12 valandų kartu su riebalų turinčiu maistu vartoti 150 mg ivakaftoro arba placebo. Vartoti inhaliuojamąjį hipertonišią natrio chloridą nebuvo leista.

Tyrimo 770-102 metu buvo vertinamas 161 pacientas, kuris buvo 12 metų arba vyresnis; 122 (75,8 %) pacientams nustatyta *F508del* mutacija antrajame alelyje. Tyrimo pradžioje placebo grupės pacientai kai kuriuos vaistinius preparatus vartojo dažniau nei ivakaftoro grupės pacientai. Tarp šių vaistinių preparatų buvo dornazė alfa (73,1 % ir 65,1 %), salbutamolis (53,8 % ir 42,2 %), tobramicinas (44,9 % ir 33,7 %) bei salmeterolis/flutikazonas (41,0 % ir 27,7 %). Pradinio įvertinimo metu vidutinis prognozuojamas FEV_1 buvo 63,6 % (intervalas: nuo 31,6 % iki 98,2 %), vidutinis amžius buvo 26 metai (intervalas: 12–53 metai).

Atliekant tyrimą 770-103 buvo vertinami 52 pacientai, kurie atrankos metu buvo 6–11 metų; kūno svorio vidurkis (SN) buvo 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientams buvo nustatyta *F508del* mutacija antrajame alelyje. Pradinio įvertinimo metu vidutinis prognozuojamas FEV_1 buvo 84,2 % (intervalas: nuo 44,0 % iki 133,8 %), vidutinis amžius buvo 9 metai (intervalas: 6-12 metų); 8 (30,8 %) pacientų placebo grupėje ir 4 (15,4 %) pacientų ivakaftoro grupėje FEV_1 sudarė mažiau kaip 70 % pradinio įvertinimo metu prognozuoto rodiklio.

Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV_1 pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites.

Gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV_1 pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 10,6 procentinio punkto (8,6, 12,6) tyrimo 770-102 metu ir 12,5 procentinio punkto (6,6, 18,3) tyrimo 770-103 metu. Gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį santykinį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV_1 pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 17,1 % (13,9, 20,2) tyrimo 770-102 metu ir 15,8 % (8,4, 23,2) tyrimo 770-103 metu. Vidutinis FEV_1 (l) pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites tyrimo 770-102 metu buvo 0,37 l ivakaftoro grupėje ir 0,01 l placebo grupėje, tyrimo 770-103 metu buvo 0,30 l ivakaftoro grupėje ir 0,07 l placebo grupėje. Abiejų tyrimų metu FEV_1 pagerėjimas greitai prasidėjo (15-ąją dieną) ir truko 48 savaites.

Tyrimo 770-102 metu pacientams nuo 12 iki 17 metų gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV_1 pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 11,9 procentinio punkto (5,9, 17,9). Tyrimo 770-103 metu pacientams, kurių pradinis prognozuojamas FEV_1 viršijo 90 %, gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV_1 pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 6,9 procentinio punkto (-3,8, 17,6).

Kliniškai reikšmingų antraeilių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Ivakaftoro poveikis kitoms tyrimų 770-102 ir 770-103 veiksmingumo vertinamosioms baigtims

Vertinamoji baigtis	Tyrimas 770-102		Tyrimas 770-103	
	Gydymo skirtumas ^a (95 % PI)	P vertė	Gydymo skirtumas ^a (95 % PI)	P vertė
Vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal CFQ-R^b kvėpavimo domeno balą (taškai)^c				
Per 24 savaites	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Per 48 savaites	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Santykinė plaučių ligų paūmėjimo rizika				
Per 24 savaites	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Per 48 savaites	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal kūno svorį (kg)				
Per 24 savaites	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
Per 48 savaites	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal KMI (kg/m²)				
Per 24 savaites	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Per 48 savaites	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal z balus				
Svorio pagal amžių z balas per 48 savaites ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
KMI pagal amžių z balas per 48 savaites ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

PI: pasikliautinis intervalas; NA: neanalizuota dėl mažo reiškinio dažnio

^a Gydymo skirtumas = ivakaftoro poveikis – placebo poveikis

^b CFQ-R: peržiūrėta cistinės fibrozės anketa yra su CF liga ir sveikata susijusi gyvenimo kokybės įvertinimo priemonė.

^c Tyrimo 770-102 duomenys paremti jungtiniais suaugusiųjų / paauglių CFQ-R ir 12-13 metų vaikų CFQ-R duomenimis; tyrimo 770-103 duomenys – vaikų nuo 6 iki 11 metų CFQ-R duomenimis.

^d Laiko iki pirmojo plaučių ligų paūmėjimo santykinė rizika

^e Jaunesniems kaip 20 metų tiriamiesiems (CDC vystymosi schemas)

Tyrimas 770-111: tyrimas, kuriame dalyvavo CF sergantys pacientai, kuriems nustatytos ne G551D vartų mechanizmo mutacijos

Tyrimas 770-111 buvo III fazės, dviejų dalių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, kryžminis tyrimas (1 dalis), kurį sekė 16 savaičių trukmės atvirasis tęstinis tyrimo laikotarpis (2 dalis), skirtas ivakaftoro veiksmingumui ir saugumui 6 metų ir vyresniems CF sergantiems pacientams, kuriems nustatyta *CFTR* geno *G970R* arba ne *G551D* vartų mechanizmo mutacija (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* arba *G1349D*), įvertinti.

1 dalyje pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta greta jiems skirtų vaistų nuo CF 8 savaites kas 12 valandų kartu su riebalų turinčiu maistu vartoti 150 mg ivakaftoro arba placebo, ir jie buvo perkelti į kitą gydymo grupę kitoms 8 savaitėms po 4-8 savaičių preparato pašalinimo iš organizmo laikotarpio. Vartoti inhaliuojamąjį hipertonišį fiziologinį skystį nebuvo leista. 2 dalies metu visi pacientai dar 16 savaičių vartojo ivakaftorą tokiu pat būdu, kaip 1 dalyje. Nuolatinis gydymas ivakaftoru truko 24 savaites pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo placebo ir ivakaftoru seka, ir 16 savaičių – kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo ivakaftoru ir placebo seka.

Į tyrimą buvo įtraukti trisdešimt devyni pacientai (vidutinis amžius – 23 metai), kurių pradinis FEV₁ buvo ≥ 40 % už prognozuojamą (vidutinis prognozuojamas buvo FEV₁ 78 % [intervalas: nuo 43 % iki 119 %]). Šešiasdešimt dviem procentams (24 iš 39) iš jų nustatyta *F508del-CFTR* mutacija antrajame alelyje. Iš viso 36 pacientai perėjo į 2 dalį (po 18 kiekvienoje gydymo sekoje).

Tyrimo 770-111 1 dalyje pradinio įvertinimo metu vidutinis procentinis prognozuojamas FEV₁ placebo gydomiems pacientams buvo 79,3 %, ivakaftoru gydomiems pacientams ši vertė buvo 76,4 %. Vidutinė bendroji vertė po pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 76,0 % ir 83,7 %. Vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo per 8 savaites (pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis) buvo 7,5 % ivakaftoro laikotarpiu ir 3,2 % placebo laikotarpiu. Nustatytas gydymo skirtumas (95 % PI) tarp ivakaftoro ir placebo buvo 10,7 % (7,3, 14,1) ($P < 0,0001$).

Ivakaftoro poveikis visai tyrimo 770-111 populiacijai (įskaitant antrines vertinamąsias veiksmingumo baigtis – absoliutųjį pokytį pagal KMI per 8 gydymo savaites ir absoliutųjį pokytį pagal CFQ-R kvėpavimo domeno balą per 8 gydymo savaites) ir pagal atskirą mutaciją (absoliutusias pokytis pagal chloridų kiekį prakaitu ir procentinį prognozuojamą FEV₁ per 8 savaites) parodytas 7 lentelėje. Remiantis klinikiniu (procentinio prognozuojamo FEV₁) bei farmakodinaminiu (chloridų kiekio prakaitu) atsaku į ivakaftorą, veiksmingumo pacientams su *G970R* mutacija nustatyti nepavyko.

7 lentelė. Ivakaftoro poveikis veiksmingumo kintamiesiems bendrojoje populiacijoje ir pagal specifines *CFTR* mutacijas

Absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV ₁ pokytis		KMI (kg/m ²)	CFQ-R kvėpavimo domeno balas (taškai)
Per 8 savaites		Po 8 savaitių	Per 8 savaites
Visi pacientai (N = 39) Rezultatai pateikiami kaip vidutinis (95 % PI) pokytis nuo pradinio įvertinimo ivakaftoru ir placebo gydomiems pacientams:			
10,7 (7,3, 14,1)		0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
Pacientai, sugrupuoti pagal mutacijų tipus (n) Rezultatai pateikiami kaip vidutinis (minimalus, maksimalus) pokytis nuo pradinio įvertinimo ivakaftoru gydomiems pacientams po 8 savaitių*:			
Mutacija (n)	Absoliutusias pokytis pagal chloridų kiekį prakaitu (mmol/l)	Absoliutusias pokytis pagal procentinį prognozuojamą FEV ₁ (procentiniais punktais)	
	Po 8 savaitių	Po 8 savaitių	
<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)	

* Statistinio tyrimo neatlikta dėl mažo atskirų mutacijų kiekio.

[†] Rodo vieno paciento su *G551S* mutacija rezultatus su duomenimis laiko momentu po 8 savaitių.

^{††} n = 3, atliekant absoliučiojo pokyčio pagal chloridų kiekį prakaitu analizę.

[#] Sukelia splaisingo defektą, dėl to ląstelės paviršiuje yra mažai CFTR baltymo arba jo nėra.

Tyrimo 770-111 2 dalyje absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio vidurkis (SN) po 16 savaitių (pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo ivakaftoru ir placebo seka) nuolatinio gydymo ivakaftoru buvo 10,4 % (13,2 %). Kontrolinio apsilankymo metu,

praėjus 4 savaitėms po ivakaftoro vartojimo pabaigos, absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio nuo 2 dalies 16-osios savaitės vidurkio (SN) vertės buvo -5,9 % (9,4 %). Pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo placebo ir ivakaftoru seka, nustatytas tolesnis 3,3 % (9,3 %) procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio po dar 16 savaičių gydymo ivakaftoru vidurkis (SN). Kontrolinio apsilankymo metu, praėjus 4 savaitėms po ivakaftoro vartojimo pabaigos, absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio nuo 2 dalies 16-osios savaitės vidurkio (SN) vertės buvo -7,4 % (5,5 %).

Tyrimas 770-104: CF sergančių pacientų, kuriems nustatyta CFTR geno F508del mutacija, tyrimas

Tyrimas 770-104 (A dalis) buvo 16 savaičių, atsitiktinių imčių santykiu 4:1, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių II fazės ivakaftoro (150 mg kas 12 valandų) tyrimas, kuriame dalyvavo 140 CF sergančių 12 metų ir vyresnių pacientų, kurie buvo homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu ir kuriems prognozuojamas FEV₁ ≥ 40 %.

Vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo per 16 savaičių (pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis) buvo 1,5 procentinio punkto ivakaftoro grupėje ir -0,2 procentinio punkto placebo grupėje. Apskaičiuotas gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 1,7 procentinio punkto (95 % PI: -0,6, 4,1); šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($P = 0,15$).

Tyrimas 770-105: atvirasis tęstinis tyrimas

Tyrimo 770-105 metu pacientams, kurie baigė gydymą placebo tyrimų 770-102 ir 770-103 metu, buvo skirtas gydymas ivakaftoru, o ivakaftorą vartoję pacientai toliau jį vartojo mažiausiai 96 savaites, t. y., gydymo ivakaftoru trukmė buvo mažiausiai 96 savaitės placebo / ivakaftoro grupėje ir mažiausiai 144 savaitės ivakaftoro / ivakaftoro grupėje.

Šimtas keturiasdešimt keturi (144) tyrimo 770-102 pacientai buvo perkelti į tyrimą 770-105: 67 placebo / ivakaftoro grupėje ir 77 ivakaftoro / ivakaftoro grupėje. Keturiasdešimt aštuoni (48) tyrimo 770-103 pacientai buvo perkelti į tyrimą 770-105: 22 placebo / ivakaftoro grupėje ir 26 ivakaftoro / ivakaftoro grupėje.

8 lentelėje pateikiami vidutinio (SN) absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio rezultatai abiejose pacientų grupėse. Placebo / ivakaftoro grupės pacientams pradinis procentinis prognozuojamas FEV₁ yra tyrimo 770-105 vertė, o ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams pradinė vertė yra tyrimų 770-102 ir 770-103 vertė.

8 lentelė. Ivakaftoro poveikis procentiniam prognozuojamam FEV₁ tyrimo 770-105 metu

Pirminis tyrimas ir gydymo grupė	Gydymo ivakaftoru trukmė (savaitėmis)	Absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV ₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais)	
		N	Vidurkis (SN)
Tyrimas 770-102			
Ivakaftoras	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebas	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Tyrimas 770 103			
Ivakaftoras	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebas	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Gydymas buvo vykdomas 48 savaičių trukmės dvigubai koduoto, kontroliuojamo III fazės tyrimo metu.

[†] Pokytis nuo ankstesnio tyrimo pradinio įvertinimo po 48 savaičių trukmės gydymo placebo.

Lyginant vidutinį (SN) absoliutų procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytį nuo tyrimo 770-105 pradinio įvertinimo ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams (n = 72), kurie buvo perkelti iš tyrimo 770-102, absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio vidurkis (SN) buvo 0,0 % (9,05), o ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams (n = 25), kurie buvo perkelti iš tyrimo 770-103, ši vertė buvo 0,6 % (9,1). Tai rodo, kad ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams pradinio tyrimo 48 savaitę (nuo 0 dienos iki 48 savaitės pabaigos) nustatytas procentinio prognozuojamo FEV₁ pagerėjimas išliko iki 144 savaitės pabaigos. Papildomo pagerėjimo tyrimo 770-105 metu (nuo 48 savaitės pabaigos iki 144 savaitės pabaigos) nenustatyta.

Tyrimo 770-102 placebo / ivakaftoro grupės pacientams anualizuotas plaučių ligų paūmėjimo dažnis pradinio tyrimo metu buvo didesnis, kai pacientai vartojo placebo (1,34 reiškinio per metus) nei tolesnio tyrimo 770-105 metu, kai pacientai buvo perkelti vartoti ivakaftorą (0,48 reiškinio per metus nuo 1-osios dienos iki 48 savaitės pabaigos ir 0,67 reiškinio per metus nuo 48 savaitės pabaigos iki 96 savaitės pabaigos). Tyrimo 770-102 ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams, kai pacientai vartojo ivakaftorą, anualizuotas plaučių ligų paūmėjimo dažnis buvo 0,57 reiškinio per metus nuo 1-osios dienos iki 48 savaitės pabaigos. Kai pacientai buvo perkelti į tyrimą 770-105, anualizuotas plaučių ligų paūmėjimo dažnis buvo 0,91 reiškinio per metus nuo 1-osios dienos iki 48 savaitės pabaigos ir 0,77 reiškinio per metus nuo 48 savaitės pabaigos iki 96 savaitės pabaigos.

Pacientams, kurie buvo perkelti iš tyrimo 770-103, bendras reiškinų dažnis buvo mažas.

Tyrimas 770-110: CF sergančių pacientų, kuriems nustatyta CFTR geno R117H mutacija, tyrimas

Tyrimo 770-110 metu buvo vertinami 69 pacientai, kurie buvo 6 metų arba vyresni; 53 (76,8 %) pacientams nustatyta F508del mutacija antrajame alelyje. Patvirtintas R117H poli T variantas buvo 5T 38 pacientams ir 7T 16 pacientų. Pradinio įvertinimo metu vidutinis prognozuojamas FEV₁ buvo 73 % (intervalas: nuo 32,5 % iki 105,5 %) ir vidutinis amžius buvo 31 metai (intervalas: nuo 6 iki 68 metų). Vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis per 24 savaites (pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis) buvo 2,57 procentinio punkto ivakaftoro grupėje ir 0,46 procentinio punkto placebo grupėje. Apskaičiuotas gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 2,1 procentinio punkto (95 % PI: -1,1, 5,4).

Buvo atlikta iš anksto suplanuota pogrupių analizė, į kurią buvo įtraukti 18 metų ir vyresni pacientai (26 pacientai, vartojantys placebo, ir 24 pacientai, vartojantys ivakaftorą). Gydymas ivakaftoru sąlygojo vidutinį absoliutų procentinio prognozuojamo FEV₁ 4,5 procentinio punkto pokytį per 24 savaites ivakaftoro grupėje, palyginti su -0,46 procentinio punkto pokyčiu placebo grupėje. Apskaičiuotas gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 5,0 procentinio punkto (95 % PI: 1,1, 8,8).

Atliekant pacientų, kuriems patvirtintas R117H-5T genetinis variantas, pogrupių analizę, vidutinio absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 5,3 % (95 % PI: 1,3, 9,3). Pacientams, kuriems patvirtintas R117H-7T genetinis variantas, gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 0,2 % (95 % PI: -8,1, 8,5).

Vertinant antrines vertinamąsias veiksmingumo baigtis, gydymo skirtumų tarp ivakaftoro ir placebo nenustatyta pagal absoliutų pokytį pagal KMI nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites arba pagal laiką iki pirmojo plaučių ligų paūmėjimo. Gydymo skirtumų nustatyta pagal absoliutų pokytį pagal CFQ-R kvėpavimo domeno balą per 24 savaites (gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo per 24 savaites buvo 8,4 [95 % PI: 2,2, 14,6] punkto) ir pagal vidutinį pokytį pagal chloridų kiekį prakaitu nuo pradinio įvertinimo (žr. „Farmakodinaminis poveikis“).

Ivakaftoro vartojimas derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru

Ivakaftoro veiksmingumas ir saugumas vartojant derinant su tezakaftoru / ivakaftoru CF sergantiems 12 metų ir vyresniems pacientams buvo vertinamas dviem klinikiniais tyrimais: 24 savaitių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo 504 pacientai, homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu (tyrimu 661-106), ir atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu ir ivakaftoru kontroliuojamu, 2 laikotarpių, 3 gydymo grupių, 8 savaitių kryžminių tyrimu, kuriame dalyvavo 224 pacientai, heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems yra antroji mutacija, susijusi su liekamuoju CFTR aktyvumu (tyrimu 661-108). Ilgalaikis šio derinio vartojimo saugumas ir veiksmingumas abiejose pacientų populiacijose taip pat buvo vertinamas (tyrimu 661-110). Daugiau žr. tezakaftoro / ivakaftoro preparato charakteristikų santraukoje.

Ivakaftoro vartojimo derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru veiksmingumas ir saugumas 12 metų ir vyresniems pacientams buvo vertinamas trimis III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais (pacientai, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija antrajame alelyje, $n = 403$) ir veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamais (pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu, $n = 107$, arba heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo vartų mechanizmo arba liekamojo CFTR aktyvumo mutacija antrajame alelyje, $n = 258$) atitinkamai 24 (tyrimu 445-102), 4 (tyrimu 445-103) ir 8 savaitių (tyrimu 445-104) tyrimais. Visų tyrimų pacientai galėjo dalyvauti atvirojoje, papildomoje ilgalaikiuose tęstiniuose tyrimuose (tyrime 445-105 arba tyrime 445-110). Daugiau žr. ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacija

Ivakaftoro vartojimas kartu su tezakaftoru / ivakaftoru

Veiksmingumas ir saugumas pacientams nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų (vidutinis amžius 8,6 metų) buvo vertinamas atliekant 8 savaitių, dvigubai koduotą III fazės tyrimą (tyrimą 661-115), kuriame dalyvavę 67 pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 4:1 atrinkti į ivakaftoro derinio su tezakaftoru / ivakaftoru grupę arba į koduotą grupę. Keturiasdešimt du pacientai buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos (F/F) atžvilgiu ir 12 buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir antrosios mutacijos, susijusios su likusiu CFTR aktyvumu (F/RF), atžvilgiu. Pacientai galėjo dalyvauti atvirajame, papildomame 96 savaitių tyrime (tyrimo 661-116 A dalyje). Daugiau informacijos žr. tezakaftoro / ivakaftoro preparato charakteristikų santraukoje.

Ivakaftoro vartojimas kartu su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru

Farmakokinetika ir saugumas pacientams nuo 6 iki mažiau nei 12 metų ($n = 66$), ir nuo 2 iki mažiau nei 6 metų ($n = 75$), kuriems nustatyta bent viena *F508del* mutacija, buvo vertinami atliekant du 24 savaitių trukmės atvirojo tyrimus (tyrimą 445-106 ir tyrimą 445-116). Daugiau žr. ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro preparato charakteristikų santraukoje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Ivakaftoro farmakokinetika sveikiems suaugusiems savanoriams ir CF sergantiems pacientams yra panaši.

Sveikiems savanoriams po valgio išgėrus vieną 150 mg dozę, AUC ir C_{max} vidurkis ($\pm SN$) buvo atitinkamai 10,60 (5,26) $\mu g \cdot val./ml$ ir 0,768 (0,233) $\mu g/ml$. Po kiekvieno vartojimo kas 12 valandų pusiausvyrinė ivakaftoro koncentracija plazmoje buvo pasiekta praėjus 3–5 paroms, kumuliacijos koeficientas buvo 2,2–2,9.

Absorbcija

Išgėrus kelias ivakaftoro dozes, ivakaftoro ekspozicija bendrai didėjo su doze nuo 25 mg kas 12 valandų iki 450 mg kas 12 valandų. Išgėrus ivakaftoro su riebalų turinčiu maistu, ivakaftoro ekspozicija padidėjo maždaug 2,5–4 kartus. Vartojant derinyje su tezakaftoru ir eleksakaftoru, AUC padidėjo panašiai (atitinkamai maždaug 3 kartus ir 2,5–4 kartus). Todėl gydant ivakaftoro monoterapija arba derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, ivakaftorą reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. t_{max} mediana (intervalas) vartojant pavalgį yra maždaug 4,0 (3,0; 6,0) valandos.

Ivakaftoro granulių (2×75 mg paketėliai) biologinis prieinamumas yra panašus kaip 150 mg tabletės, skiriant kartu su riebalų turinčiu maistu sveikiems suaugusiems tiriamiesiems. Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinio vidurkio santykis (90 % PI), granules lyginant su tabletėmis, buvo 0,951 (0,839, 1,08) vertinant $AUC_{0-\infty}$ ir 0,918 (0,750, 1,12) vertinant C_{max} . Maisto poveikis ivakaftoro absorbcijai vartojant abi formas, t. y., tabletes ir granules, yra panašus.

Pasiskirstymas

Maždaug 99 % ivakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, visų pirma su alfa 1-rūgšties glikoproteinu ir albuminu. Ivakaftoras nesijungia su žmogaus raudonaisiais kraujo kūneliais. Sveikiems savanoriams 7 dienas kas 12 valandų po valgio gėrus 150 mg ivakaftoro, tariamojo pasiskirstymo tūrio vidurkis ($\pm$ SN) buvo 353 (122) l.

Biotransformacija

Ivakaftoras žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas. *In vitro* ir *in vivo* tyrimai rodo, kad ivakaftorą daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Žmogaus organizme M1 ir M6 yra du pagrindiniai ivakaftoro metabolitai. M1 atitinka maždaug vieną šeštadalį ivakaftoro stiprumo ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M6 atitinka mažiau nei vieną penkiasdešimtąją dalį ivakaftoro stiprumo ir nėra laikomas farmakologiškai veikliu.

CYP3A4*22 heterozigotinio genotipo poveikis ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro ekspozicijai atitinka kartu vartojamo silpno CYP3A4 inhibitoriaus poveikį, kuris nėra kliniškai reikšmingas. Manoma, kad ivakaftoro, tezakaftoro arba eleksakaftoro dozės koreguoti nereikia. Tikėtina, kad CYP3A4*22 homozigotinio genotipo pacientams poveikis bus stipresnis. Tačiau duomenų apie tokius pacientus nėra.

Eliminacija

Didžioji dalis sveikų savanorių išgerto ivakaftoro (87,8 %) buvo pašalinta su išmatomis po biotransformacijos. Pagrindiniai metabolitai M1 ir M6 sudarė maždaug 65 % visos pašalintos dozės: 22 % sudarė M1 ir 43 % – M6. Nežymus ivakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs pirminis junginys. Tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas, po valgio išgėrus vieną dozę, buvo maždaug 12 valandų. Tariamasis ivakaftoro klirensas (CL/F) sveikiems tiriamiesiems ir CF sergantiems pacientams buvo panašus. Vienkartinės 150 mg dozės vidutinis CL/F ($\pm$ SN) sveikiems tiriamiesiems buvo 17,3 (8,4) l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Ivakaftoro farmakokinetika laiko arba 25–250 mg dozės atžvilgiu iš esmės yra tiesinė.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Suaugusiems tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*, 7–9 balai), po vienos 150 mg ivakaftoro dozės ivakaftoro C_{max} buvo panaši

(vidurkis [$\pm$ SN] buvo 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$), tačiau ivakaftoro $\text{AUC}_{0-\infty}$ buvo maždaug 2 kartus padidėjęs (vidurkis [$\pm$ SN] buvo 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$), lyginant su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais. Pusiausvyrinės būsenos ivakaftoro ekspozicijos prognozavimo modeliavimas parodė, kad sumažinus dozę nuo 150 mg kas 12 val. iki 150 mg kartą per parą, suaugusiųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pusiausvyrinės būsenos $C_{\min}$ vertės būtų panašios kaip ir suaugusiųjų, kurių kepenų funkcija nėra sutrikusi, vartojusių 150 mg dozę kas 12 val.

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*, 7-9 balų), 10 dienų vartojus daugkartines tezakaftoro ir ivakaftoro arba ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro dozes, ivakaftoro AUC padidėjo maždaug 50 %.

Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasė pagal *Child-Pugh*, 10-15 balų) poveikis ivakaftoro farmakokinetikai neištirtas. Ekspozicijos padidėjimo laipsnis šiems pacientams nežinomas, bet tikėtina, kad jis bus didesnis nei pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas.

Tinkamo vartojimo ir dozės koregavimo rekomendacijos pateikiamos 3 lentelėje 4.2 skyriuje.

Sutrikusi inkstų funkcija

Ivakaftoro farmakokinetikos pacientams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, tyrimų neatlikta. Žmonių ivakaftoro monoterapijos farmakokinetikos tyrimas parodė minimalų ivakaftoro ir jo metabolitų pašalinimą su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik 6,6 % viso radioaktyvumo). Nežymus ivakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs pirminis junginys (mažiau kaip 0,01 %, išgėrus vieną 500 mg dozę).

Pacientams, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (30 ml/min. arba mažesnis kreatinino klirensas) arba galutinės stadijos inkstų liga, ivakaftorą rekomenduojama skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rasė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, rasė ivakaftoro farmakokinetikai baltaodžiams ($n = 379$) ir ne baltaodžiams ($n = 29$) pacientams kliniškai reikšmingo poveikio neturėjo.

Lytis

Ivakaftoro farmakokinetikos parametrai vyrams ir moterims yra panašūs.

Senyvi žmonės

Į klinikinius ivakaftoro tyrimus buvo įtraukta per mažai 65 metų ar vyresnių pacientų, kad būtų galima nustatyti, ar jų farmakokinetikos parametrai yra panašūs į jaunesnių suaugusiųjų.

Senyvų pacientų (65-72 metų) ivakaftoro vartojimo derinant su tezakaftoru farmakokinetikos parametrai yra panašūs į jaunesnių suaugusiųjų.

Vaikų populiacija

Numatoma ivakaftoro ekspozicija, remiantis ivakaftoro koncentracija, nustatyta II ir III fazės tyrimų metu, naudojant blokinę analizę, pateikiama pagal amžiaus grupę 9 lentelėje.

9 lentelė. Vidutinė (SN) ivakaftoro ekspozicija pagal amžiaus grupę

Amžiaus grupė	Dozė	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (µg·val./ml)
Nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 2 mėnesių (≥ 3 kg)*	13,4 mg kas 24 h	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
Nuo 2 mėnesių iki mažiau kaip 4 mėnesių (≥ 3 kg)*	13,4 mg kas 12 h	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
Nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių (≥ 5 kg)*	25 mg kas 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
Nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 12 mėnesių (nuo 5 kg iki < 7 kg) [‡]	25 mg kas 12 h	0,336	5,41
Nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 12 mėnesių (nuo 7 kg iki < 14 kg)	50 mg kas 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
Nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių (nuo 7 kg iki < 14 kg)	50 mg kas 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
Nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių (nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg)	75 mg kas 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2-5 metų pacientai (< 14 kg)	50 mg kas 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2-5 metų pacientai (nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg)	75 mg kas 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6-11 metų pacientai § (nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg)	75 mg kas 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6-11 metų pacientai § (≥ 25 kg)	150 mg kas 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12-17 metų pacientai	150 mg kas 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Suaugusieji (≥ 18 metų)	150 mg kas 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Pacientai nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 6 mėnesių buvo ≥ 37 savaičių gestacinio amžiaus.

† Ekspozicijos nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 4 mėnesių pacientams yra prognozinės, pagrįstos fiziologija paremtu FK modeliu paremtais imitavimais, įtraukiant šios amžiaus grupės duomenis.

‡ Vertės, remiantis vieno paciento duomenimis; standartinis nuokrypis nenustatytas.

§ Ekspozicijos 6-11 metų pacientams yra prognozinės, pagrįstos populiacijos FK modeliu paremtais imitavimais, naudojant gautus šios amžiaus grupės duomenis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Nėštumas ir vaisingumas

Ivakaftoras buvo susijęs su nežymiu sėklinių pūslelių svorio sumažėjimu, bendro vaisingumo rodiklio ir vaikingumo skaičiaus sumažėjimu patelėms, kurios poravosi su gydomais patiniais, taip pat su reikšmingu geltonkūnio ir implantacijos vietų skaičiaus sumažėjimu, su tolesniu vidutinio vados dydžio ir vidutinio gyvybingų embrionų kiekio vienai vada sumažėjimu gydytoms patelėms. Tiriant vaisingumą, duodant dozes, nesukeliantias nepageidaujamo poveikio (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), ekspozicijos lygis maždaug 4 kartus viršija sistemine ivakaftoro ir jo metabolitų ekspoziciją suaugusiems žmonėms vartojant vien ivakaftoro maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę. Vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms nustatytas ivakaftoro perdavimas per placenta.

Prenatalinis ir postnatalinis vystymasis

Ivakaftoras sumažino išgyvenamumo ir laktacijos rodiklius ir sumažino jauniklių kūno svorį. Tiriant palikuonių gyvybingumą ir augimą duodant NOAEL, ekspozicijos lygis maždaug 3 kartus viršija

sistemine ivakaftoro ir jo metabolitų ekspoziciją suaugusiems žmonėms vartojant vien ivakaftoro maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Žiurkių jaunikliams nuo 7 iki 35 paros po jų atsivedimo, kai ivakaftoro ekspozicija 0,22 karto viršijo maksimalią rekomenduojamą žmogui dozę, remiantis sistetine ivakaftoro ir jo metabolitų ekspozicija, vartojant vien ivakaftorą, nustatyti kataraktos atvejai. Šio pokyčio neaptikta žiurkių patelių, kurios buvo gydomos ivakaftoru nuo 7 iki 17 vaikingumo paros, vaisiams, žiurkių jaunikliams, į kurių organizmą ivakaftoro pateko per patelės pieną iki 20 paros po atsivedimo, 7 savaičių amžiaus žiurkėms arba 3,5-5 mėnesių amžiaus šunims, kurie buvo gydomi ivakaftoru. Galima šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė monohidratas
Hipromeliozės acetato sukcinatas
Kroskarmeliozės natrio druska
Natrio laurilsulfatas (E487)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Tabletę dengianti plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis (PEG 3350)
Talkas
Indigokarminas (E132)
Karnaubo vaškas

Spausdinimo rašalas

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis (E1520)
Amoniakos koncentruotas tirpalas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Termoformos (polichlorotrifluoroetileno [PCTFE]/folijos) lizdinė plokštelė arba didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, folija dengtu indukcinio izoliacinio sluoksniu ir molekulinį sietų sausikliu.

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės

Tiekiamos tokių dydžių pakuotės:

- lizdinių plokštelių kortelių pakuotė su 28 plėvele dengtomis tabletėmis.

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės

Tiekiamos tokių dydžių pakuotės:

- lizdinių plokštelių kortelių pakuotė su 28 plėvele dengtomis tabletėmis;
- lizdinių plokštelių pakuotė su 56 plėvele dengtomis tabletėmis;
- buteliukas su 56 plėvele dengtomis tabletėmis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. liepos 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. balandžio 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 13,4 mg granulės paketėlyje
Kalydeco 25 mg granulės paketėlyje
Kalydeco 50 mg granulės paketėlyje
Kalydeco 59,5 mg granulės paketėlyje
Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kalydeco 13,4 mg granulės paketėlyje

Kiekviena paketėlyje yra 13,4 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviena paketėlyje yra 19,7 mg laktozės monohidrato.

Kalydeco 25 mg granulės paketėlyje

Kiekviena paketėlyje yra 25 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviena paketėlyje yra 36,6 mg laktozės monohidrato.

Kalydeco 50 mg granulės paketėlyje

Kiekviena paketėlyje yra 50 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviena paketėlyje yra 73,2 mg laktozės monohidrato.

Kalydeco 59,5 mg granulės paketėlyje

Kiekviena paketėlyje yra 59,5 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviena paketėlyje yra 87,3 mg laktozės monohidrato.

Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje

Kiekviena paketėlyje yra 75 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviena paketėlyje yra 109,8 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės pakėtyje (granulės)

Baltos arba balkšvos, maždaug 2 mm skersmens granulės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kalydeco granulės skirtos:

- monoterapijai ne mažiau kaip 1 mėnesio kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams ir vaikams, sveriantiems nuo 3 kg iki mažiau kaip 25 kg, sergantiems cistine fibroze (CF), kuriems nustatyta cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) geno *R117H* mutacija arba viena iš vartų mechanizmo (angl. *gating*) (III klasės) mutacijų: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* arba *S549R*, gydyti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).
- vartoti derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru cistinei fibrozei (CF) gydyti vaikams nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, kuriems yra bent viena *CFTR* geno *F508del* mutacija (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kalydeco turi skirti tik gydytojai, turintys cistinės fibrozės gydymo patirties. Jei paciento genotipas nėra žinomas, prieš pradedant gydymą reikia tiksliai ir įteisintu genotipavimo metodu patvirtinti nurodytos mutacijos buvimą bent viename *CFTR* geno alelyje (žr. 4.1 skyrių). Su *R117H* mutacija nustatyto poli T varianto fazę reikia nustatyti laikantis vietinių klinikinių rekomendacijų.

Dozavimas

Dozavimo rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos

Amžius	Svoris	Rytinė dozė	Vakarinė dozė
Ivakaftoro monoterapija			
nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 2 mėnesių	≥ 3 kg	Vienas ivakaftoro 13,4 mg granulių paketėlis	Vakarinės dozės vartoti nereikia
nuo 2 mėnesių iki mažiau kaip 4 mėnesių	≥ 3 kg	Vienas ivakaftoro 13,4 mg granulių paketėlis	Vienas ivakaftoro 13,4 mg granulių paketėlis
nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių	≥ 5 kg	Vienas ivakaftoro 25 mg granulių paketėlis	Vienas ivakaftoro 25 mg granulių paketėlis
6 mėnesių ir vyresni	nuo ≥ 5 kg iki < 7 kg	Vienas ivakaftoro 25 mg granulių paketėlis	Vienas ivakaftoro 25 mg granulių paketėlis
	nuo ≥ 7 kg iki < 14 kg	Vienas ivakaftoro 50 mg granulių paketėlis	Vienas ivakaftoro 50 mg granulių paketėlis
	nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg	Vienas ivakaftoro 75 mg granulių paketėlis	Vienas ivakaftoro 75 mg granulių paketėlis
	≥ 25 kg	Daugiau informacijos pateikiama Kalydeco tablečių PCS.	
Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru			
nuo 2 metų iki mažiau kaip	nuo 10 kg iki < 14 kg	Vienas ivakaftoro 60 mg / tezakaftoro 40 mg /	Vienas ivakaftoro 59,5 mg granulių paketėlis

Amžius	Svoris	Rytinė dozė	Vakarinė dozė
Ivakaftoro monoterapija			
6 metų		eleksakaftoro 80 mg granulių paketėlis	
	≥ 14 kg	Vienas ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg granulių paketėlis	Vienas ivakaftoro 75 mg granulių paketėlis

Rytinę ir vakarinę dozę reikia gerti su maždaug 12 valandų pertrauka, kartu su maistu, turinčiu riebalų (žr. „Vartojimo metodas“).

Praleista dozė

Jei praėjo 6 valandos arba mažiau nuo praleistos rytinės arba vakarinės dozės, pacientas turi būti informuotas išgerti ją kiek galima greičiau ir tada vartoti kitą dozę įprastu numatytu laiku. Jei praėjo daugiau kaip 6 valandos nuo įprasto vartojimo laiko, pacientas turi būti informuotas palaukti, kol ateis laikas vartoti kitą dozę įprastu laiku pagal grafiką.

Pacientai, kuriems Kalydeco skiriamas derinant su kitais vaistiniais preparatais, turi būti informuoti nevartoti daugiau nei vienos kiekvieno vaistinio preparato dozės tuo pačiu metu.

Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais

Vartojimo kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A inhibitoriais metu reikia koreguoti ivakaftoro dozę, kaip nurodyta 2 lentelėje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

2 lentelė. Dozavimo rekomendacijos, vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A inhibitoriais

Amžius / svoris	Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai	Stiprūs CYP3A inhibitoriai
Ivakaftoro monoterapija		
nuo 1 mėnesio iki mažiau nei 6 mėnesių	Vartoti nerekomenduojama.	Vartoti nerekomenduojama.
6 mėnesių ir vyresni, nuo ≥ 5 kg iki < 7 kg	Vienas ivakaftoro 25 mg granulių paketėlis kartą per parą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Po vieną ivakaftoro 25 mg granulių paketėlį du kartus per savaitę. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
6 mėnesių ir vyresni, nuo ≥ 7 kg iki < 14 kg	Vienas ivakaftoro 50 mg granulių paketėlis kartą per parą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Po vieną ivakaftoro 50 mg granulių paketėlį du kartus per savaitę. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
6 mėnesių ir vyresni, nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg	Vienas ivakaftoro 75 mg granulių paketėlis kartą per parą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Po vieną ivakaftoro 75 mg granulių paketėlį du kartus per savaitę. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.

Amžius / svoris	Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai	Stiprūs CYP3A inhibitoriai
Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru		
nuo 2 metų iki mažiau nei 6 metų, nuo 10 kg iki < 14 kg	Keičiant kiekvieną dieną: - vienas rytinis ivakaftoro 60 mg / tezakaftoro 40 mg / eleksakaftoro 80 mg granulių paketėlis pirmąją dieną - vienas rytinis 59,5 mg ivakaftoro granulių paketėlis kitą dieną Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Po vieną rytinį ivakaftoro 60 mg / tezakaftoro 40 mg / eleksakaftoro 80 mg granulių paketėlį du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
nuo 2 metų iki mažiau nei 6 metų, ≥ 14 kg	Keičiant kiekvieną dieną: - vienas rytinis ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg granulių paketėlis pirmąją dieną - vienas rytinis 75 mg ivakaftoro granulių paketėlis kitą dieną Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Po vieną ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg granulių paketėlį du kartus per savaitę, su maždaug 3-4 parų pertrauka. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (30 ml/min. arba mažesnis kreatinino klirensas) arba galutinės stadijos inkstų liga, rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

6 mėnesių ir vyresniems pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh*), dozės koreguoti nereikia. Nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 6 mėnesių pacientams, kuriems yra bet kurio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas, gydymas ivakaftoru nerekomenduojamas.

Pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*) arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child-Pugh*), ivakaftoro dozę reikia koreguoti taip, kaip nurodyta 3 lentelėje (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

3 lentelė. Dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Amžius / svoris	Vidutinio sunkumo (B klasė pagal <i>Child-Pugh</i>)	Sunkus (C klasė pagal <i>Child-Pugh</i>)
Ivakaftoro monoterapija		
nuo 1 mėnesio iki mažiau nei 6 mėnesių	Vartoti nerekomenduojama.	Vartoti nerekomenduojama.
6 mėnesių ir vyresni, nuo ≥ 5 kg iki < 7 kg	Vienas ivakaftoro 25 mg granulių paketėlis kartą per parą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Vartoti nerekomenduojama , nebent nauda būtų didesnė už riziką. Jeigu vartojama, vienas ivakaftoro 25 mg granulių paketėlis kas antrą dieną, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.

Amžius / svoris	Vidutinio sunkumo (B klasė pagal <i>Child-Pugh</i>)	Sunkus (C klasė pagal <i>Child-Pugh</i>)
6 mėnesių ir vyresni, nuo ≥ 7 kg iki < 14 kg	Vienas ivakaftoro 50 mg granulių paketėlis kartą per parą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Vartoti nerekomenduojama , nebent nauda būtų didesnė už riziką. Jeigu vartojama, vienas ivakaftoro 50 mg granulių paketėlis kas antrą dieną, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
6 mėnesių ir vyresni, nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg	Vienas ivakaftoro 75 mg granulių paketėlis kartą per parą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Vartoti nerekomenduojama , nebent nauda būtų didesnė už riziką. Jeigu vartojama, vienas ivakaftoro 75 mg granulių paketėlis kas antrą dieną, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.
Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru		
Nuo 2 metų iki mažiau nei 6 metų, nuo 10 kg iki < 14 kg	Vartoti nerekomenduojama , nebent nauda būtų didesnė už riziką. Jeigu vartojama, dozę reikia koreguoti taip: • 1-3 dienos: vienas ivakaftoro 60 mg / tezakaftoro 40 mg / eleksakaftoro 80 mg granulių paketėlis kiekvieną dieną • 4 diena: dozės vartoti nereikia • 5-6 dienos: vienas ivakaftoro 60 mg / tezakaftoro 40 mg / eleksakaftoro 80 mg granulių paketėlis kiekvieną dieną • 7 diena: dozės vartoti nereikia Kiekvieną savaitę vartokite pagal pirmiau nurodytą dozavimo schemą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Vartoti negalima.
Nuo 2 metų iki mažiau kaip 6 metų, ≥ 14 kg	Vartoti nerekomenduojama , nebent nauda būtų didesnė už riziką. Jeigu vartojama, dozę reikia koreguoti taip: • 1-3 dienos: vienas ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg granulių paketėlis kiekvieną dieną • 4 diena: dozės vartoti nereikia • 5-6 dienos: vienas ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg granulių paketėlis kiekvieną dieną • 7 diena: dozės vartoti nereikia Kiekvieną savaitę vartokite pagal pirmiau nurodytą dozavimo schemą. Vakarinės ivakaftoro dozės vartoti nereikia.	Vartoti negalima.

Vaikų populiacija

Monoterapijos ivakaftoru saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 1 mėnesio vaikams arba jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams, kurie gimė neišnešioti (mažiau kaip 37 savaitių gestacinio

amžiaus), taip pat ivakaftoro derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Duomenų apie jaunesnius kaip 6 metų pacientus, kuriems nustatyta *CFTR* geno *R117H* mutacija, nepakanka. Turimi duomenys apie 6 metų ir vyresnius pacientus pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Kiekvienas paketėlis skirtas vartoti tik vieną kartą.

Kiekvieną granulių paketėlį reikia sumaišyti su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio ir nedelsiant suvartoti. Maistas arba skystis turi būti kambario arba žemesnės temperatūros. Nustatyta, kad jei mišinys nėra iš karto vartojamas, jo savybės išlieka stabilios vieną valandą, todėl per šį laiką jį reikia nuryti. Prieš pat vartojant šį mišinį arba iš karto po to reikia suvalgyti valgį ar užkandį, kuriame yra riebalų.

Vartojimo metu reikia vengti vartoti maistą ar gėrimus, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

I tyrimus 770-102, 770-103, 770-111 ir 770-108 buvo įtraukti tik CF sergantys pacientai, kuriems bent viename *CFTR* geno alelyje nustatyta *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* arba *S549R* vartų mechanizmo (III klasės) arba *G970R* mutacija (žr. 5.1 skyrių).

Tyrimo 770-110 metu mažiau teigiamas ivakaftoro poveikis nustatytas pacientams, kuriems nustatyta *R117H-7T* mutacija, susijusi su lengvesne liga (žr. 5.1 skyrių).

Tyrimo 770-111 dalyvavo keturi pacientai su *G970R* mutacija. Trims iš keturių pacientų chloridų kiekio prakaito tyrimo rezultato pokytis buvo < 5 mmol/l, šioje grupėje kliniškai reikšmingo FEV₁ pagerėjimo po 8 gydymo savaitių nenustatyta. Klinikinio veiksmingumo pacientams su *CFTR* geno *G970R* mutacija nustatyti nepavyko (žr. 5.1 skyrių).

II fazės tyrimo, kuriame dalyvavo CF sergantys pacientai, kurie yra homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, veiksmingumo rezultatai neparodė statistiškai reikšmingo FEV₁ skirtumo per 16 gydymo ivakaftoru savaitių, lyginant su placebo (žr. 5.1 skyrių). Todėl šiems pacientams vien ivakaftoro vartoti nerekomenduojama.

Padidėjęs transaminazių aktyvumas ir kepenų pažeidimas

Ciroze ir portine hipertenzija sergantiems pacientams, gydomiems ivakaftoru derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, nustatytas kepenų nepakankamumas, dėl kurio prireikė transplantacijos. Pažengusia kepenų liga (pvz., ciroze, portine hipertenzija) jau sergantiems pacientams šį vaistinių preparatų reikia skirti atsargiai ir tik tais atvejais, kai tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei skiriama šiems pacientams, pradėjus gydymą juos reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

CF sergantiems pacientams dažnai būna vidutiniškai padidėjęs transaminazių (alanino transaminazės [ALT] arba aspartato transaminazės [AST]) aktyvumas kraujyje. Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje buvo pastebėtas kai kuriems pacientams, kuriems taikyta ivakaftoro monoterapija ir derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru. Pacientams, vartojantiems ivakaftorą derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, šis padidėjimas kartais buvo susijęs su padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija tuo pat metu. Todėl rekomenduojama visiems pacientams atlikti transaminazių (ALT ir

AST) aktyvumo ir bendrojo bilirubino koncentracijos tyrimus prieš pradedant gydymą ivakaftoru, kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet. Visiems pacientams, kuriems anksčiau buvo kepenų liga arba padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje, reikia apsvastyti, ar nereikia dažniau atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Reikšmingai padidėjus transaminazių aktyvumui kraujyje (pvz., pacientams, kurių ALT arba AST $>5 \times$ viršutinės normos riba (VNR) arba ALT ar AST $>3 \times$ VNR ir bilirubino koncentracija $>2 \times$ VNR), reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir atidžiai stebėti laboratorinių tyrimų rezultatus, kol šie rodikliai normalizuosis. Kai normalizuosis padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje, reikia apsvastyti galimybę atnaujinti gydymą, atsižvelgiant į naudą ir riziką (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams nuo 1 mėnesio iki mažiau nei 6 mėnesių, kuriems yra bet kurio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas, gydymas vienu ivakaftoru nerekomenduojamas. 6 mėnesių ir vyresniems pacientams, sveriantiems mažiau kaip 25 kg, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymas vienu ivakaftoru nerekomenduojamas, nebent nauda būtų didesnė už riziką. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydyti ivakaftoru kartu su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro deriniu negalima (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje bei 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vartoti ivakaftoro kartu su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro deriniu nerekomenduojama. Galimybę skirti vaistinį preparatą reikia apsvastyti tik tuomet, jeigu yra aiški gydymo būtinybė ir tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką. Jei vaistinis preparatas skiriamas, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.8 bei 5.2 skyrius).

Depresija

Ivakaftoru, dažniausiai derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, vartojimo laikotarpiu pacientams nustatyta depresija (įskaitant mintis apie savižudybę arba mėginimus nusižudyti), paprastai pasireiškianti per tris mėnesius nuo gydymo pradžios ir pacientams, kuriems yra buvę psichikos sutrikimų. Kai kuriais atvejais sumažinus dozę arba nutraukus gydymą simptomai susilpnėjo. Pacientus (ir juos prižiūrinčius asmenis) reikia įspėti, kad būtina stebėti, ar neatsiranda prislėgta nuotaika, minčių apie savižudybę arba neįprastų elgesio pokyčių ir, jeigu yra šių simptomų, nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, ivakaftorą reikia skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai po organų transplantacijos

Ivakaftoro vartojimas CF sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija, netirtas. Todėl vartoti pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija, nerekomenduojama. Informacija apie sąveiką su ciklosporinu arba takrolimuzu pateikta 4.5 skyriuje.

Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai

Nepageidaujamų išbėrimo reiškinių dažnis vartojant ivakaftorą su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro deriniu buvo didesnis moterims nei vyrams, ypač hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims. Negalima atmesti hormoninių kontraceptikų įtakos išbėrimo atsiradimui. Hormoninius kontraceptikus vartojančioms pacientėms, kurioms atsirado išbėrimas, reikia apsvastyti galimybę laikinai nutraukti gydymą ivakaftoru derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru ir hormoniniais kontraceptikais. Praėjus išbėrimui, reikia apsvastyti, ar reikėtų atnaujinti gydymą ivakaftoru derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, bet be hormoninių kontraceptikų. Jeigu

išbėrimas nesikartoja, galima apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą hormoniniais kontraceptikais (žr. 4.8 skyrių).

Sąveika su vaistiniais preparatais

CYP3A induktoriai

Kartu vartojami CYP3A induktoriai reikšmingai sumažina ivakaftoro ekspoziciją, dėl to gali išnykti ivakaftoro poveikis; todėl vartoti ivakaftoro kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A inhibitoriai

Ivakaftoro ekspozicija padidėja, kai vartojama kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais. Vartojant kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, reikia koreguoti ivakaftoro dozę (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.5 skyrių). Nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 6 mėnesių pacientams, vartojantiems stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių, ivakaftoro monoterapija nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Ivakaftoru ir deriniais, į kurių sudėtį įeina ivakaftoras, gydytiems pacientams vaikams nustatyti neįgimti akies lęšiuko drumstumo / kataraktų be pasekmių regėjimui atvejai. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., kortikosteroidų vartojimas ir spinduliuotės poveikis), negalima atmesti galimos su gydymu ivakaftoru susijusios rizikos. Pacientams vaikams, kuriems pradedamas gydymas ivakaftoru, rekomenduojama atlikti pradinį ir kontrolinį oftalmologinį tyrimą (žr. 5.3 skyrių).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Ivakaftoras yra CYP3A4 ir CYP3A5 substratas. Ivakaftoras yra silpnas CYP3A bei P-glikoproteino (P-gp) inhibitorius ir galimas CYP2C9 inhibitorius. *In vitro* tyrimai parodė, kad ivakaftoras nėra P-gp substratas.

Vaistiniai preparatai, veikiantys ivakaftoro farmakokinetiką

CYP3A induktoriai

Vartojant ivakaftorą kartu su stiprių CYP3A induktorių rifampicinu, ivakaftoro ekspozicija (AUC) sumažėjo 89 %, o hidroksimetilivakaftoro (M1) – sumažėjo palyginti mažesniu laipsniu, nei ivakaftoro. Vartoti ivakaftoro kartu su stipriais CYP3A induktoriais, pvz., rifampicinu, rifabutinu, fenobarbitaliu, karbamazepinu, fenitoinu ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniais preparatais, nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant ivakaftorą kartu su vidutinio stiprumo ar silpnais CYP3A induktoriais, dozės koreguoti nerekomenduojama.

CYP3A inhibitoriai

Ivakaftoras yra jautrus CYP3A substratas. Vartojant kartu su stipriu CYP3A inhibitoriumi ketokonazolu, ivakaftoro ekspozicija padidėjo (matuojama kaip plotas po kreive [AUC]) 8,5 karto, o M1 – padidėjo palyginti mažesniu laipsniu, nei ivakaftoro. Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi flukonazolu, ivakaftoro ekspozicija padidėjo 3 kartus, o M1 – padidėjo palyginti mažesniu laipsniu, nei ivakaftoro. Vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, pvz., ketokonazolu, itraconazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, telitromicinu ir klaritromicinu, taip pat vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, pvz., flukonazolu, eritromicinu bei verapamilu, rekomenduojama sumažinti ivakaftoro dozę. Nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 6 mėnesių pacientams taikyta ivakaftoro monoterapija nerekomenduojama, kai kartu vartojama stiprių arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.4 skyrių).

Vartojant ivakaftorą kartu su greipfrutų sultimis, kurių sudėtyje yra vieno arba kelių komponentų, vidutiniškai stipriai slopinančių CYP3A, gali padidėti ivakaftoro ekspozicija. Gydyimo ivakaftoru metu reikia vengti vartoti maistą ar gėrimus, kurių sudėtyje yra greipfrutų (žr. 4.2 skyrių).

Galima ivakaftoro sąveika su nešikliais

In vitro tyrimai parodė, kad ivakaftoras nėra OATP1B1 ar OATP1B3 substratas. Ivakaftoras ir jo metabolitai yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein, BCRP*) substratai *in vitro*. Dėl jam būdingos didelės skvarbos ir mažos išsiskyrimo nepakitusia forma tikimybės nėra tikėtina, kad kartu vartojant *BCRP* inhibitorius pakistų ivakaftoro ir M1-IVA ekspozicija, o bet kokie galimi M6-IVA ekspozicijos pokyčiai neturėtų būti kliniškai reikšmingi.

Ciprofloksacinas

Vartojant ciprofloksaciną kartu su ivakaftoru, ivakaftoro ekspozicija nepakito. Vartojant ivakaftorą kartu su ciprofloksacinu, dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia ivakaftoras

Ivakaftoro vartojimas gali padidinti sisteminę vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs CYP2C9 ir (arba) P-gp ir (arba) CYP3A substratai, ekspoziciją, dėl to gali padidėti arba pailgėti jų gydomasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos.

CYP2C9 substratai

Ivakaftoras gali slopinti CYP2C9. Todėl vartojant ivakaftorą kartu su varfarinu rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS). Kiti vaistiniai preparatai, kurių ekspozicija gali padidėti, yra glimepiridas ir glipizidas, šiuos vaistinius preparatus reikia vartoti atsargiai.

Digoksinas ir kiti P-gp substratai

Vartojant kartu su jautriu P-gp substratu digoksinu, digoksino ekspozicija padidėjo 1,3 karto, tai rodo, kad ivakaftoras silpnai slopino P-gp. Ivakaftoro vartojimas gali padidinti sisteminę vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs P-gp substratai, ekspoziciją, dėl to gali padidėti arba pailgėti jų gydomasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos. Kartu su digoksinu arba kitais mažo terapinio indekso P-gp substratais, pvz., ciklosporinu, everolimuzu, sirolimuzu arba takrolimuzu, reikia vartoti atsargiai ir atitinkamai stebėti.

CYP3A substratai

Vartojant kartu su jautriu CYP3A substratu midazolamu (geriamuoju), midazolamo ekspozicija padidėjo 1,5 karto, taip pat ivakaftoras silpnai slopino CYP3A. CYP3A substratų, pvz., midazolamo,

alprazolamo, diazepamio arba triazolamo, dozės koreguoti nereikia, kai jie vartojami kartu su ivakaftoru.

Hormoniniai kontraceptikai

Ištyrus ivakaftoro vartojimą kartu su estrogenų/progesterono geriamuoju kontraceptiku, reikšmingo poveikio geriamojo kontraceptiko ekspozicijai nenustatyta. Todėl geriamųjų kontraceptikų dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie ivakaftoro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu ivakaftoro geriau nevartoti.

Žindymas

Negausūs turimi duomenys rodo, kad ivakaftoro išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo ivakaftoru.

Vaisingumas

Duomenų apie ivakaftoro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Ivakaftoras turėjo įtakos žiurkių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ivakaftoras gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Ivakaftoras gali sukelti galvos svaigimą (žr. 4.8 skyrių), todėl pacientams, kuriems pasireiškė galvos svaigimas, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Ivakaftorą vartojusiems 6 metų ir vyresniems pacientams dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas (23,9 %), burnos ir ryklės skausmas (22,0 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (22,0 %), užgulta nosis (20,2 %), pilvo skausmas (15,6 %), nosiaryklės uždegimas (14,7 %), viduriavimas (12,8 %), galvos svaigimas (9,2 %), išbėrimas (12,8 %) ir bakterijos skrepliuose (12,8 %). Transaminazių aktyvumas kraujyje padidėjo 12,8 % ivakaftoru gydytų pacientų, palyginti su 11,5 % pacientų, vartojusių placebą.

Nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų pacientams dažniausiai pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: užgulta nosis (26,5 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (23,5 %), transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas (14,7 %), bėrimas (11,8 %) ir bakterijos skrepliuose (11,8 %).

Tarp sunkių nepageidaujamų reakcijų ivakaftorą vartojusiems pacientams buvo pilvo skausmas (0,9 %) ir transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas (1,8 %), sunkios nepageidaujamos išbėrimo

reakcijos nustatytos 1,5 % 12 metų ir vyresnių pacientų, gydytų kartu su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro deriniu (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

4 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant ivakaftorą atliekant klinikinius tyrimus (placebu kontroliuojamus ir nekontroliuojamus tyrimus), kurių metu ivakaftoro ekspozicija truko nuo 16 savaičių iki 144 savaičių. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemos klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	labai dažnas
	Nosiaryklės uždegimas	labai dažnas
	Gripas*	dažnas
	Rinitas	dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija*	dažnas
Psichikos sutrikimai	Depresija	dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	labai dažnas
	Galvos svaigimas	labai dažnas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Ausų skausmas	dažnas
	Ausų diskomfortas	dažnas
	Tinitas	dažnas
	Būgnelio membranos hiperemija	dažnas
	Vestibulinio aparato sutrikimas	dažnas
	Užgultas ausys	nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Burnos ir ryklės skausmas	labai dažnas
	Užgulta nosis	labai dažnas
	Sutrikęs kvėpavimas*	dažnas
	Rinorėja*	dažnas
	Sinusų užburkimas	dažnas
	Ryklės eritema	dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Švokštimas*	nedažnas
	Pilvo skausmas	labai dažnas
	Viduriavimas	labai dažnas
	Viršutinės pilvo dalies skausmas*	dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Flatulencija*	dažnas
	Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje	labai dažnas
	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas*	labai dažnas
	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas*	dažnas
	Kepenų pažeidimas†	dažnis nežinomas
	Padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija†	dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	labai dažnas
	Aknė*	dažnas

Organų sistemos klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
	Niežėjimas*	dažnas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Krūties auglys	dažnas
	Krūties uždegimas	nedažnas
	Ginekomastija	nedažnas
	Spenelio sutrikimas	nedažnas
	Spenelio skausmas	nedažnas
Tyrimai	Bakterijos skrepliuose	labai dažnas
	Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje*	dažnas
	Padidėjęs kraujospūdis*	nedažnas

* Nepageidaujama reakcija ir dažnis, nustatyti klinikinių tyrimų metu vartojant ivakaftorą derinyje su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru.

† Remiantis vaistiniam preparatui patekus į rinką gautais duomenimis, vartojant ivakaftorą derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, nustatytas kepenų pažeidimas (padidėję ALT bei AST aktyvumas ir bendrojo bilirubino koncentracija), taip pat įskaitant kepenų nepakankamumą, dėl kurio prireikė transplantacijos ciroze ir portine hipertenzija jau sergantiems pacientams. Dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs transaminazių aktyvumas kraujyje

48 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų 770-102 ir 770-103, kuriuose dalyvavo 6 metų ir vyresni pacientai, metu didžiausio > 8 , > 5 arba $> 3 \times \text{VNR}$ transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje dažnis ivakaftoru gydytiems pacientams sudarė 3,7 %, 3,7 % ir 8,3 %, placebo grupėje – atitinkamai 1,0 %, 1,9 % ir 8,7 %. Du pacientai – vienas placebo vartojęs pacientas ir vienas ivakaftorą vartojęs pacientas – visiškai nutraukė gydymą dėl $> 8 \times \text{VNR}$ transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimo. Nė vienas ivakaftoru gydytam pacientui nepasireiškė $> 3 \times \text{VNR}$ transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimo, susijusio su $> 1,5 \times \text{VNR}$ padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija. Ivakaftoru gydytiems pacientams transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas iki $> 5 \times \text{VNR}$ dažniausiai praėjo nenutraukus gydymo. Ivakaftoro vartojimas buvo sustabdytas daugumai pacientų, kuriems nustatytas $> 5 \times \text{VNR}$ transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas. Visais atvejais, kai vartojimas buvo sustabdytas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje ir vėliau buvo tęsiamas, ivakaftoro vartojimą buvo galima sėkmingai tęsti (žr. 4.4 skyrių).

Placebu kontroliuojamų, III fazės tezakaftoro / ivakaftoro tyrimų (iki 24 savaičių) metu didžiausio transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo > 8 , > 5 arba $> 3 \times \text{VNR}$ atvejų dažnis tezakaftoru / ivakaftoru gydytiems pacientams buvo 0,2 %, 1,0 % ir 3,4 % bei 0,4 %, 1,0 % ir 3,4 % placebo gydytiems pacientams. Vienas vaistiniu preparatu gydytas pacientas (0,2 %) ir 2 placebo gydyti pacientai (0,4 %) visiškai nutraukė gydymą dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo. Nė vienas tezakaftoru / ivakaftoru gydytam pacientui nenustatytas transaminazių aktyvumo padidėjimas $> 3 \times \text{VNR}$, susijęs su $> 2 \times \text{VNR}$ padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija.

24 savaičių, placebo kontroliuojamo, III fazės ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tyrimo metu šie skaičiai buvo 1,5 %, 2,5 % ir 7,9 % ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams ir 1,0 %, 1,5 % bei 5,5 % placebo gydytiems pacientams. Nepageidaujamų padidėjusio transaminazių aktyvumo reakcijų dažnis buvo 10,9 % ivakaftoru derinant su tezakaftoru / ivakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams bei 4,0 % placebo gydytiems pacientams.

Po pateikimo rinkai pranešta apie gydymo ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru nutraukimo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai

Tyrimo 445-102 metu nepageidaujamų išbėrimo reiškinų (pvz., išbėrimo, niežtinčio išbėrimo) dažnis buvo 10,9 % ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams ir 6,5 % placebo gydytiems pacientams. Nepageidaujami išbėrimo reiškiniai paprastai buvo lengvi arba vidutinio

sunkumo. Nepageidaujamų išbėrimo reiškinių dažnis pagal pacientų lytį buvo 5,8 % vyrams ir 16,3 % moterims ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytų pacientų grupėje ir 4,8 % vyrams bei 8,3 % moterims placebo gydytų pacientų grupėje. Ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytų pacientų grupėje nepageidaujamų išbėrimo reiškinių dažnis buvo 20,5 % hormoninius kontraceptikus vartojančioms moterims ir 13,6 % hormoninių kontraceptikų nevartojančioms moterims (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas

Tyrimo 445-102 metu didžiausio kreatinfosfokinazės aktyvumo $> 5 \times \text{VNR}$ atvejų dažnis buvo 10,4 % ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams ir 5,0 % placebo gydytiems pacientams. Nustatytas kreatinfosfokinazės aktyvumo padidėjimas paprastai praėjo ir buvo be simptomų, daugumoje atvejų jis nustatytas po fizinės veiklos. Nė vienam ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydomam pacientui dėl padidėjusio kreatinfosfokinazės aktyvumo gydymas nebuvo nutrauktas.

Padidėjęs kraujospūdis

Tyrimo 445-102 metu didžiausias vidutinio sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 3,5 mmHg ir 1,9 mmHg ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams (pradinio įvertinimo metu: 113 mmHg sistolinis ir 69 mmHg diastolinis) bei 0,9 mmHg ir 0,5 mmHg placebo gydytiems pacientams (pradinio įvertinimo metu: 114 mmHg sistolinis ir 70 mmHg diastolinis).

Pacientų, kuriems mažiausiai du kartus sistolinis kraujospūdis buvo $> 140 \text{ mmHg}$ arba diastolinis kraujospūdis buvo $> 90 \text{ mmHg}$, dalis buvo atitinkamai 5,0 % ir 3,0 % ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytiems pacientams, palyginti su atitinkamai 3,5 % ir 3,5% placebo gydytiems pacientams.

Vaikų populiacija

Ivakaftoro monoterapija

Buvo vertinami 43 pacientų nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 24 mėnesių (7 iš jų buvo jaunesni kaip 4 mėnesių), 34 pacientų nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, 61 paciento nuo 6 iki mažiau nei 12 metų ir 94 pacientų nuo 12 iki mažiau nei 18 metų ivakaftoro 24 savaitės monoterapijos saugumo duomenys.

Saugumo duomenys paprastai yra panašūs tarp 1 mėnesio ir vyresnių pacientų vaikų ir taip pat panašūs į suaugusių pacientų.

Atliekant tyrimus 770-103, 770-111 ir 770-110 (pacientai nuo 6 iki mažiau nei 12 metų), tyrimą 770-108 (pacientai nuo 2 iki mažiau nei 6 metų) ir tyrimą 770-124 (pacientai nuo 1 iki mažiau nei 24 mėnesių) nustatytas transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje padidėjimo dažnis nurodytas 5 lentelėje. Placebu kontroliuojamų tyrimų metu transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimo dažnis ivakaftoru gydytoje grupėje (15,0 %) ir placebo grupėje (14,6 %) buvo panašus. Didžiausias kepenų funkcijos tyrimo rodiklių aktyvumo kraujyje padidėjimas vaikams apskritai buvo didesnis nei vyresniems pacientams. Visose populiacijose po vartojimo sustabdymo didžiausias kepenų funkcijos tyrimo rodiklių aktyvumo kraujyje padidėjimas vėl grįžo į pradinį lygį ir beveik visais atvejais, kai vartojimas buvo sustabdytas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje ir vėliau buvo tęsiamas, ivakaftoro vartojimą buvo galima sėkmingai tęsti (žr. 4.4 skyrių). Nustatyti atvejai, rodantys nepageidaujamos reakcijos atsinaujinimą pakartotinai skyrus preparatą.

Tyrimo 770-108 metu vienam pacientui ivakaftoro vartojimas buvo visam laikui nutrauktas. Tyrimo 770-124 metu nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 4 mėnesių pacientų kohortoje 1 mėnesio pacientui (14,3 %) nustatytos $\text{ALT} > 8 \times \text{VNR}$ ir $\text{AST} > 3 \text{ iki } \leq 5 \times \text{VNR}$ transaminazių aktyvumo vertės, dėl kurių reikėjo nutraukti ivakaftoro vartojimą (žr. 4.4 skyrių apie gydymą dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo).

5 lentelė. Padidėjęs transaminazių aktyvumas pacientams nuo 1 mėnesio iki < 12 metų, kuriems taikyta ivakaftoro monoterapija

	n	% pacientų > 3 × VNR	% pacientų > 5 × VNR	% pacientų > 8 × VNR
Nuo 6 iki < 12 metų	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
Nuo 2 iki < 6 metų	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
Nuo 12 iki < 24 mėnesių	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
Nuo 1 iki < 12 mėnesių	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivakaftoro vartojimas derinant su tezakaftoru / ivakaftoru

Tezakaftoro / ivakaftoro derinio su ivakaftoru saugumas buvo vertinamas 124 pacientams nuo 6 iki mažiau nei 12 metų. Tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg ir ivakaftoro 150 mg dozių derinys klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvautų nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų vaikai, sveriantys nuo 30 iki < 40 kg, neištirtas.

Saugumo duomenys paprastai yra panašūs tarp vaikų bei paauglių ir taip pat panašūs į suaugusių pacientų.

Atliekant 24 savaičių, atvirąjį 3 fazės tyrimą, kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų (tyrimą 661-113, B dalį, n = 70), didžiausio > 8, > 5 ir > 3 × VNR transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje dažnis buvo atitinkamai 1,4 %, 4,3 % ir 10,0 %. Nė vienam tezakaftoru / ivakaftoru gydytam pacientui nenustatytas > 3 × VNR transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas, susijęs su > 2 × VNR padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija, ir nė vienas pacientas nenutraukė gydymo tezakaftoru / ivakaftoru dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje. Vienam pacientui gydymas buvo sustabdytas dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje ir vėliau gydymas tezakaftoru / ivakaftoru buvo sėkmingai tęsiamas (žr. 4.4 skyrių apie gydymą dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo).

Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru

Tyrimų 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 ir 445-111 metu ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro derinio su ivakaftoru saugumo duomenys buvo vertinami 228 pacientams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų. Vaikų ir suaugusių pacientų saugumo duomenys paprastai yra panašūs.

Atliekant klinikinį tyrimą 445-106, kuriame dalyvavo pacientai nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų, didžiausio > 8, > 5 ir > 3 × VNR transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje dažnis buvo atitinkamai 0,0 %, 1,5 % ir 10,6 %. Nė vienam ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytam pacientui nenustatytas > 3 × VNR transaminazių aktyvumo kraujyje padidėjimas, susijęs su > 2 × VNR padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija, ir nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Atliekant klinikinį tyrimą 445-111, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, didžiausio > 8, > 5 ir > 3 × VNR transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo kraujyje dažnis buvo atitinkamai 1,3 %, 2,7 % ir 8,0 %. Nė vienam ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru gydytam pacientui nenustatytas > 3 × VNR transaminazių aktyvumo padidėjimas, susijęs su > 2 × VNR padidėjusia bendrojo bilirubino koncentracija, ir nė vienas pacientas nenutraukė gydymo dėl padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Išbėrimas

Atliekant tyrimą 445-111, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau nei 6 metų, 15 (20,0 %) tiriamųjų nustatytas bent 1 išbėrimo reiškiny, 4 (9,8 %) mergaitėms ir 11 (32,4 %) berniukų.

Lęšiuko drumstumas

Vienam pacientui nustatytas nepageidaujamas lęšiuko drumstumo reiškiny.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Specialių priešnuodžių perdozavus ivakaftoro nėra. Perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių paciento organizmo būklės rodiklių, kepenų funkcijos tyrimų rezultatų ir klinikinės būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti kvėpavimo sistemos preparatai, ATC kodas – R07AX02.

Veikimo mechanizmas

Ivakaftoras yra CFTR baltymo stimulatorius, t. y., *in vitro* ivakaftoras sustiprina CFTR kanalų vartų mechanizmą chloridų pernašai padidinti nurodytose vartų mechanizmo mutacijose (išvardytose 4.1 skyriuje), kurioms būdinga sumažėjusi atviro kanalo tikimybė, palyginti su normaliu CFTR. Ivakaftoras taip pat didina *R117H-CFTR*, kuriam būdinga maža atviro kanalo tikimybė (vartų mechanizmas) ir sumažėjusi kanalo srovės amplitudė (laidumas), atviro kanalo tikimybę. *G970R* mutacija sukelia splaisingo defektą, dėl to ląstelės paviršiuje yra mažai CFTR baltymo arba jo nėra, tai gali paaiškinti tyrimo 770-111 rezultatus, nustatytus tiriamiesiems su šia mutacija (žr. poskyrių „Farmakodinaminis poveikis“ ir „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“ duomenis).

In vitro atsakas, nustatytas vieno kanalo potencialo fiksacijos eksperimentais, naudojant graužikų ląstelių, kuriose aptinkama CFTR raiška, membranos potencialus, nebūtinai atitinka *in vivo* farmakodinaminį atsaką (pvz., chloridų kiekį prakaitu) arba klinikinę naudą. Tikslus mechanizmas, skatinantis ivakaftorą sustiprinti normalių ir kai kurių mutantinių CFTR formų vartų mechanizmo aktyvumą šioje sistemoje, nėra visiškai išaiškintas.

Farmakodinaminis poveikis

Ivakaftoro monoterapija

Tyrimų 770-102 ir 770-103 metu pacientams su *G551D* mutacija viename *CFTR* geno alelyje ivakaftoras sąlygojo greitą (per 15 dienų), didelį (vidutinis chloridų kiekio prakaitu pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo atitinkamai -48 mmol/l [95 % PI: -51, -45] ir -54 mmol/l [95 % PI: -62, -47]) ir ilgalaikį (išsilaikiusį 48 savaites) chloridų koncentracijos prakaitu sumažėjimą.

Atliekant tyrimą 770-111, 1 dalį, pacientams, kuriems nustatyta *CFTR* geno ne *G551D* vartų mechanizmo mutacija, gydymas ivakaftoru sąlygojo greitą (15 dienų) ir reikšmingą vidutinį -49 mmol/l (95 % PI: -57, -41) chloridų kiekio prakaitu pokytį per 8 gydymo savaites nuo pradinio įvertinimo. Tačiau pacientams su *G970R-CFTR* mutacija absoliučiojo chloridų kiekio prakaitu pokyčio 8 savaitę vidurkis (SN) buvo -6,25 (6,55) mmol/l. Tyrimo 2 dalies rezultatai buvo panašūs į 1 dalies rezultatus. Kontrolinio apsilankymo po 4 savaičių (praėjus 4 savaitėms po ivakaftoro vartojimo pabaigos) metu nustatyta, kad vidutinės chloridų kiekio prakaitu vertės kiekvienoje grupėje tapo panašiomis į vertes, nustatytas prieš pradedant gydymą.

Atliekant tyrimą 770-110, 6 metų ir vyresniems CF sergantiems pacientams, kuriems nustatyta *CFTR* geno *R117H* mutacija, gydymo skirtumas pagal vidutinį chloridų kiekio prakaitu pokytį nuo pradinio

įvertinimo per 24 gydymo savaites buvo -24 mmol/l (95 % PI: -28, -20). Pogrupių analizėse pagal amžių gydymo skirtumas buvo -21,87 mmol/l (95 % PI: -26,46, -17,28) 18 metų arba vyresniems pacientams ir -27,63 mmol/l (95 % PI: -37,16, -18,10) nuo 6 iki 11 metų pacientams. Į šį tyrimą buvo įtraukti du pacientai nuo 12 iki 17 metų.

Atliekant tyrimą 770-108, kuriame dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, kuriems nustatyta vartų mechanizmo mutacija mažiausiai viename *CFTR* geno alelyje, kuriems buvo skiriama po 50 mg arba po 75 mg ivakaftoro du kartus per parą, vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites pagal chloridų kiekį prakaitu buvo -47 mmol/l (95 % PI: -58, -36).

Atliekant tyrimą 770-124, kuriame dalyvavo nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 24 mėnesių pacientai, sergantys CF, vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal chloridų kiekį prakaitu 24 savaitę buvo -62,0 mmol/l (95 % PI: -71,6, -52,4). Pacientų nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių, nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 12 mėnesių ir nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių amžiaus grupėse rezultatai buvo panašūs.

Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru

Tyrimė 445-111 nuo 2 iki mažiau nei 6 metų pacientams, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija, vidutinis absoliutusias prakaito chlorido pokytis nuo pradinio lygio iki 24 savaitės buvo -57,9 mmol/l (95 % PI: -61,3, -54,6).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ivakaftoro monoterapija

Tyrimai 770-102 ir 770-103: tyrimai, kuriuose dalyvavo CF sergantys pacientai, kuriems nustatytos G551D vartų mechanizmo mutacijos

Ivakaftoro veiksmingumas buvo vertinamas atliekant du III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus, daugiacentrius tyrimus, kuriuose dalyvavo kliniškai stabilūs CF sergantys pacientai, kuriems bent viename alelyje nustatyta *CFTR* geno *G551D* mutacija ir kuriems prognozuojamas $FEV_1 \geq 40$ %.

Abiejuose tyrimuose pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta greta jiems skirtų vaistų nuo CF (tobramicino, dornazės alfa) 48 savaites kas 12 valandų kartu su riebalų turinčiu maistu vartoti 150 mg ivakaftoro arba placebo. Vartoti inhaliuojamąjį hipertonišią natrio chloridą nebuvo leista.

Tyrimo 770-102 metu buvo vertinamas 161 pacientas, kuris buvo 12 metų arba vyresnis; 122 (75,8 %) pacientams nustatyta *F508del* mutacija antrajame alelyje. Tyrimo pradžioje placebo grupės pacientai kai kuriuos vaistinius preparatus vartojo dažniau nei ivakaftoro grupės pacientai. Tarp šių vaistinių preparatų buvo dornazė alfa (73,1 % ir 65,1 %), salbutamolis (53,8 % ir 42,2 %), tobramicinas (44,9 % ir 33,7 %) bei salmeterolis/flutikazonas (41,0 % ir 27,7 %). Pradinio įvertinimo metu vidutinis prognozuojamas FEV_1 buvo 63,6 % (intervalas: nuo 31,6 % iki 98,2 %), vidutinis amžius buvo 26 metai (intervalas: 12–53 metai).

Atliekant tyrimą 770-103 buvo vertinami 52 pacientai, kurie atrankos metu buvo 6–11 metų; kūno svorio vidurkis (SN) buvo 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientams buvo nustatyta *F508del* mutacija antrajame alelyje. Pradinio įvertinimo metu vidutinis prognozuojamas FEV_1 buvo 84,2 % (intervalas: nuo 44,0 % iki 133,8 %), vidutinis amžius buvo 9 metai (intervalas: 6-12 metų); 8 (30,8 %) pacientų placebo grupėje ir 4 (15,4 %) pacientų ivakaftoro grupėje FEV_1 sudarė mažiau kaip 70 % pradinio įvertinimo metu prognozuoto rodiklio.

Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV_1 pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites.

Gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 10,6 procentinio punkto (8,6, 12,6) tyrimo 770-102 metu ir 12,5 procentinio punkto (6,6, 18,3) tyrimo 770-103 metu. Gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį santykinį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 17,1 % (13,9, 20,2) tyrimo 770-102 metu ir 15,8 % (8,4, 23,2) tyrimo 770-103 metu. Vidutinis FEV₁ (l) pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites tyrimo 770-102 metu buvo 0,37 l ivakaftoro grupėje ir 0,01 l placebo grupėje, tyrimo 770-103 metu buvo 0,30 l ivakaftoro grupėje ir 0,07 l placebo grupėje. Abiejų tyrimų metu FEV₁ pagerėjimas greitai prasidėjo (15-ąją dieną) ir truko 48 savaites.

Tyrimo 770-102 metu pacientams nuo 12 iki 17 metų gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 11,9 procentinio punkto (5,9, 17,9). Tyrimo 770-103 metu pacientams, kurių pradinis prognozuojamas FEV₁ viršijo 90 %, gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo pagal vidutinį absoliutųjį (95 % PI) procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytį nuo pradinio įvertinimo per 24 savaites buvo 6,9 procentinio punkto (-3,8, 17,6).

Kliniškai reikšmingų antraeilių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Ivakaftoro poveikis kitoms tyrimų 770-102 ir 770-103 veiksmingumo vertinamosioms baigtims

Vertinamoji baigtis	Tyrimas 770-102		Tyrimas 770-103	
	Gydymo skirtumas ^a (95 % PI)	<i>P</i> vertė	Gydymo skirtumas ^a (95 % PI)	<i>P</i> vertė
Vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal CFQ-R^b kvėpavimo domeno balą (taškai)^c				
Per 24 savaites	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Per 48 savaites	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Santykinė plaučių ligų paūmėjimo rizika				
Per 24 savaites	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Per 48 savaites	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal kūno svorį (kg)				
Per 24 savaites	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
Per 48 savaites	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Vidutinis absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal KMI (kg/m²)				
Per 24 savaites	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Per 48 savaites	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003

	Tyrimas 770-102		Tyrimas 770-103	
Vertinamoji baigtis	Gydymo skirtumas ^a (95 % PI)	P vertė	Gydymo skirtumas ^a (95 % PI)	P vertė
Vidutinis pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal z balus				
Svorio pagal amžių z balas per 48 savaites ^c	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
KMI pagal amžių z balas per 48 savaites ^c	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

PI: pasikliautinis intervalas; NA: neanalizuota dėl mažo reiškinio dažnio

^a Gydymo skirtumas = ivakaftoro poveikis – placebo poveikis

^b CFQ-R: peržiūrėta cistinės fibrozės anketa yra su CF liga ir sveikata susijusi gyvenimo kokybės įvertinimo priemonė.

^c Tyrimo 770-102 duomenys paremti jungtiniais suaugusiųjų / paauglių CFQ-R ir 12-13 metų vaikų CFQ-R duomenimis; tyrimo 770-103 duomenys – vaikų nuo 6 iki 11 metų CFQ-R duomenimis.

^d Laiko iki pirmojo plaučių ligų paūmėjimo santykinė rizika

^e Jaunesniems kaip 20 metų tiriamiesiems (CDC vystymosi schemas)

Tyrimas 770-111: tyrimas, kuriame dalyvavo CF sergantys pacientai, kuriems nustatytos ne G551D vartų mechanizmo mutacijos

Tyrimas 770-111 buvo III fazės, dviejų dalių, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, kryžminis tyrimas (1 dalis), kurį sekė 16 savaičių trukmės atvirasis testinis tyrimo laikotarpis (2 dalis), skirtas ivakaftoro veiksmingumui ir saugumui 6 metų ir vyresniems CF sergantiems pacientams, kuriems nustatyta *CFTR* geno *G970R* arba ne *G551D* vartų mechanizmo mutacija (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* arba *G1349D*), įvertinti.

1 dalyje pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta greta jiems skirtų vaistų nuo CF 8 savaites kas 12 valandų kartu su riebalų turinčiu maistu vartoti 150 mg ivakaftoro arba placebo, ir jie buvo perkelti į kitą gydymo grupę kitoms 8 savaitėms po 4-8 savaičių preparato pašalinimo iš organizmo laikotarpio. Vartoti inhaliuojamąjį hipertonišią fiziologinį skystį nebuvo leista. 2 dalies metu visi pacientai dar 16 savaičių vartojo ivakaftorą tokiu pat būdu, kaip 1 dalyje. Nuolatinis gydymas ivakaftoru truko 24 savaites pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo placebo ir ivakaftoru seka, ir 16 savaičių – kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo ivakaftoru ir placebo seka.

Į tyrimą buvo įtraukti trisdešimt devyni pacientai (vidutinis amžius – 23 metai), kurių pradinis FEV₁ buvo ≥ 40 % už prognozuojamą (vidutinis prognozuojamas buvo FEV₁ 78 % [intervalas: nuo 43 % iki 119 %]). Šešiasdešimt dviem procentams (24 iš 39) iš jų nustatyta *F508del-CFTR* mutacija antrajame alelyje. Iš viso 36 pacientai perėjo į 2 dalį (po 18 kiekvienoje gydymo sekoje).

Tyrimo 770-111 1 dalyje pradinio įvertinimo metu vidutinis procentinis prognozuojamas FEV₁ placebo gydomiems pacientams buvo 79,3 %, ivakaftoru gydomiems pacientams ši vertė buvo 76,4 %. Vidutinė bendroji vertė po pradinio įvertinimo buvo atitinkamai 76,0 % ir 83,7 %. Vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo per 8 savaites (pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis) buvo 7,5 % ivakaftoro laikotarpiu ir 3,2 % placebo laikotarpiu. Nustatytas gydymo skirtumas (95 % PI) tarp ivakaftoro ir placebo buvo 10,7 % (7,3, 14,1) ($P < 0,0001$).

Ivakaftoro poveikis visai tyrimo 770-111 populiacijai (įskaitant antrines vertinamąsias veiksmingumo baigtis – absoliutųjį pokytį pagal KMI per 8 gydymo savaites ir absoliutųjį pokytį pagal CFQ-R kvėpavimo domeno balą per 8 gydymo savaites) ir pagal atskirą mutaciją (absoliutusias pokytis pagal chloridų kiekį prakaitu ir procentinį prognozuojamą FEV₁ per 8 savaites) parodytas 7 lentelėje. Remiantis klinikiniu (procentinio prognozuojamo FEV₁) bei farmakodinaminiu (chloridų kiekio prakaitu) atsaku į ivakaftorą, veiksmingumo pacientams su *G970R* mutacija nustatyti nepavyko.

7 lentelė. Ivakaftoro poveikis veiksmingumo kintamiesiems bendrojoje populiacijoje ir pagal specifines *CFTR* mutacijas

Absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV ₁ pokytis	KMI (kg/m ²)	CFQ-R kvėpavimo domeno balas (taškai)
Per 8 savaites	Po 8 savaitių	Per 8 savaites
Visi pacientai (N = 39) Rezultatai pateikiami kaip vidutinis (95 % PI) pokytis nuo pradinio įvertinimo ivakaftoru ir placebo gydomiems pacientams:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
Pacientai, sugrupuoti pagal mutacijų tipus (n) Rezultatai pateikiami kaip vidutinis (minimalus, maksimalus) pokytis nuo pradinio įvertinimo ivakaftoru gydomiems pacientams po 8 savaitių*:		
Mutacija (n)	Absoliutusias pokytis pagal chloridų kiekį prakaitu (mmol/l)	Absoliutusias pokytis pagal procentinį prognozuojamą FEV ₁ (procentiniais punktais)
	Po 8 savaitių	Po 8 savaitių
<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)

* Statistinio tyrimo neatlikta dėl mažo atskirų mutacijų kiekio.

[†] Rodo vieno paciento su *G551S* mutacija rezultatus su duomenimis laiko momentu po 8 savaitių.

^{††} n = 3, atliekant absoliučiojo pokyčio pagal chloridų kiekį prakaitu analizę.

[#] Sukelia splaisingo defektą, dėl to ląstelės paviršiuje yra mažai CFTR baltymo arba jo nėra.

Tyrimo 770-111 2 dalyje absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio vidurkis (SN) po 16 savaitių (pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo ivakaftoru ir placebo seka) nuolatinio gydymo ivakaftoru buvo 10,4 % (13,2 %). Kontrolinio apsilankymo metu, praėjus 4 savaitėms po ivakaftoro vartojimo pabaigos, absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio nuo 2 dalies 16-osios savaitės vidurkio (SN) vertės buvo -5,9 % (9,4 %). Pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta 1 dalies gydymo placebo ir ivakaftoru seka, nustatytas tolesnis 3,3 % (9,3 %) procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio po dar 16 savaitių gydymo ivakaftoru vidurkis (SN). Kontrolinio apsilankymo metu, praėjus 4 savaitėms po ivakaftoro vartojimo pabaigos, absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio nuo 2 dalies 16-osios savaitės vidurkio (SN) vertės buvo -7,4 % (5,5 %).

Tyrimas 770-104: CF sergančių pacientų, kuriems nustatyta CFTR geno F508del mutacija, tyrimas

Tyrimas 770-104 (A dalis) buvo 16 savaitių, atsitiktinių imčių santykiu 4:1, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių II fazės ivakaftoro (150 mg kas 12 valandų) tyrimas, kuriame dalyvavo 140 CF sergančių 12 metų ir vyresnių pacientų, kurie buvo homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems prognozuojamas FEV₁ ≥ 40 %.

Vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo per 16 savaitių (pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis) buvo 1,5 procentinio punkto ivakaftoro grupėje ir -0,2 procentinio punkto placebo grupėje. Apskaičiuotas gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 1,7 procentinio punkto (95 % PI: -0,6, 4,1); šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (*P* = 0,15).

Tyrimas 770-105: atvirasis testinis tyrimas

Tyrimo 770-105 metu pacientams, kurie baigė gydymą placebo tyrimų 770-102 ir 770-103 metu, buvo skirtas gydymas ivakaftoru, o ivakaftorą vartoję pacientai toliau jį vartojo mažiausiai 96 savaites, t. y., gydymo ivakaftoru trukmė buvo mažiausiai 96 savaitės placebo / ivakaftoro grupėje ir mažiausiai 144 savaitės ivakaftoro / ivakaftoro grupėje.

Šimtas keturiasdešimt keturi (144) tyrimo 770-102 pacientai buvo perkelti į tyrimą 770-105: 67 placebo / ivakaftoro grupėje ir 77 ivakaftoro / ivakaftoro grupėje. Keturiasdešimt aštuoni (48) tyrimo 770-103 pacientai buvo perkelti į tyrimą 770-105: 22 placebo / ivakaftoro grupėje ir 26 ivakaftoro / ivakaftoro grupėje.

8 lentelėje pateikiami vidutinio (SN) absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio rezultatai abiejose pacientų grupėse. Placebo / ivakaftoro grupės pacientams pradinis procentinis prognozuojamas FEV₁ yra tyrimo 770-105 vertė, o ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams pradinė vertė yra tyrimų 770-102 ir 770-103 vertė.

8 lentelė. Ivakaftoro poveikis procentiniam prognozuojamam FEV₁ tyrimo 770-105 metu

Pirminis tyrimas ir gydymo grupė	Gydymo ivakaftoru trukmė (savaitėmis)	Absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV ₁ pokytis nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais)	
		N	Vidurkis (SN)
Tyrimas 770-102			
Ivakaftoras	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebas	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Tyrimas 770-103			
Ivakaftoras	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebas	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Gydymas buvo vykdomas 48 savaičių trukmės dvigubai koduoto, kontroliuojamo III fazės tyrimo metu.

[†] Pokytis nuo ankstesnio tyrimo pradinio įvertinimo po 48 savaičių trukmės gydymo placebo.

Lyginant vidutinį (SN) absoliutųjį procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytį nuo tyrimo 770-105 pradinio įvertinimo ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams (n = 72), kurie buvo perkelti iš tyrimo 770-102, absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio vidurkis (SN) buvo 0,0 % (9,05), o ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams (n = 25), kurie buvo perkelti iš tyrimo 770-103, ši vertė buvo 0,6 % (9,1). Tai rodo, kad ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams pradinio tyrimo 48 savaitę (nuo 0 dienos iki 48 savaitės pabaigos) nustatytas procentinio prognozuojamo FEV₁ pagerėjimas išliko iki 144 savaitės pabaigos. Papildomo pagerėjimo tyrimo 770-105 metu (nuo 48 savaitės pabaigos iki 144 savaitės pabaigos) nenustatyta.

Tyrimo 770-102 placebo / ivakaftoro grupės pacientams anualizuotas plaučių ligų paūmėjimo dažnis pradinio tyrimo metu buvo didesnis, kai pacientai vartojo placebo (1,34 reiškinio per metus) nei tolesnio tyrimo 770-105 metu, kai pacientai buvo perkelti vartoti ivakaftorą (0,48 reiškinio per metus nuo 1-osios dienos iki 48 savaitės pabaigos ir 0,67 reiškinio per metus nuo 48 savaitės pabaigos iki 96 savaitės pabaigos). Tyrimo 770-102 ivakaftoro / ivakaftoro grupės pacientams, kai pacientai vartojo ivakaftorą, anualizuotas plaučių ligų paūmėjimo dažnis buvo 0,57 reiškinio per metus nuo 1-osios dienos iki 48 savaitės pabaigos. Kai pacientai buvo perkelti į tyrimą 770-105, anualizuotas plaučių ligų paūmėjimo dažnis buvo 0,91 reiškinio per metus nuo 1-osios dienos iki 48 savaitės pabaigos ir 0,77 reiškinio per metus nuo 48 savaitės pabaigos iki 96 savaitės pabaigos.

Pacientams, kurie buvo perkelti iš tyrimo 770-103, bendras reiškinų dažnis buvo mažas.

Tyrimas 770-110: CF sergančių pacientų, kuriems nustatyta CFTR geno R117H mutacija, tyrimas

Tyrimo 770-110 metu buvo vertinami 69 pacientai, kurie buvo 6 metų arba vyresni; 53 (76,8 %) pacientams nustatyta *F508del* mutacija antrajame alelyje. Patvirtintas *R117H* poli T variantas buvo 5T 38 pacientams ir 7T 16 pacientų. Pradinio įvertinimo metu vidutinis prognozuojamas FEV₁ buvo 73 % (intervalas: nuo 32,5 % iki 105,5 %) ir vidutinis amžius buvo 31 metai (intervalas: nuo 6 iki 68 metų). Vidutinis absoliutusias procentinio prognozuojamo FEV₁ pokytis per 24 savaites (pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis) buvo 2,57 procentinio punkto ivakaftoro grupėje ir 0,46 procentinio punkto placebo grupėje. Apskaičiuotas gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 2,1 procentinio punkto (95 % PI: -1,1, 5,4).

Buvo atlikta iš anksto suplanuota pogrupių analizė, į kurią buvo įtraukti 18 metų ir vyresni pacientai (26 pacientai, vartojantys placebo, ir 24 pacientai, vartojantys ivakaftorą). Gydymas ivakaftoru sąlygojo vidutinį absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ 4,5 procentinio punkto pokytį per 24 savaites ivakaftoro grupėje, palyginti su -0,46 procentinio punkto pokyčiu placebo grupėje. Apskaičiuotas gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 5,0 procentinio punkto (95 % PI: 1,1, 8,8).

Atliekant pacientų, kuriems patvirtintas *R117H-5T* genetinis variantas, pogrupių analizę, vidutinio absoliučiojo procentinio prognozuojamo FEV₁ pokyčio nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 5,3 % (95 % PI: 1,3, 9,3). Pacientams, kuriems patvirtintas *R117H-7T* genetinis variantas, gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo buvo 0,2 % (95 % PI: -8,1, 8,5).

Vertinant antrines vertinamąsias veiksmingumo baigtis, gydymo skirtumų tarp ivakaftoro ir placebo nenustatyta pagal absoliutųjį pokytį pagal KMI nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites arba pagal laiką iki pirmojo plaučių ligų paūmėjimo. Gydymo skirtumų nustatyta pagal absoliutųjį pokytį pagal CFQ R kvėpavimo domeno balą per 24 savaites (gydymo skirtumas tarp ivakaftoro ir placebo per 24 savaites buvo 8,4 [95 % PI: 2,2, 14,6] punkto) ir pagal vidutinį pokytį pagal chloridų kiekį prakaitu nuo pradinio įvertinimo (žr. „Farmakodinaminis poveikis“).

Tyrimas 770-108: CF sergančių pacientų vaikų nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, kuriems nustatyta G551D arba kita vartų mechanizmo mutacija, tyrimas

Ivakaftoro farmakokinetikos duomenys, saugumas ir veiksmingumas 34 CF sergantiems pacientams nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų, kuriems buvo nustatyta *CFTR* geno *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* arba *S549R* mutacija, buvo vertinami atliekant 24 savaitių nekontroliuojamąjį ivakaftoro tyrimą (pacientams, sveriantiems mažiau kaip 14 kg, buvo skiriama 50 mg ivakaftoro ir pacientams, sveriantiems 14 kg arba daugiau, buvo skiriama 75 mg ivakaftoro). Ivakaftoras buvo skiriamas gerti kas 12 valandų kartu su riebalų turinčiu maistu, greta skirtų vaistų nuo CF.

Tyrimo 770-108 dalyvavo pacientai nuo 2 iki mažiau kaip 6 metų (vidutinis amžius – 3 metai). Dvidešimt šeši iš 34 dalyvavusių pacientų (76,5 %) nustatytas *CFTR* genotipas *G551D/F508del* ir tik 2 pacientams nustatyta ne *G551D* mutacija (*S549N*). Chloridų kiekio prakaitu pradinio įvertinimo metu (n = 25) vidurkis (SN) buvo 97,88 mmol/l (14,00). Elastazės-1 kiekis išmatose pradinio įvertinimo metu (n = 27) vidurkis (SN) buvo 28 µg/g (95).

Pagrindinė vertinamoji saugumo baigtis buvo vertinama 24 savaites (žr. 4.8 skyrių). Vertinamos antrinės ir žvalgomosios vertinamosios veiksmingumo baigtys buvo absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites pagal chloridų kiekį prakaitu, absoliutusias pokytis nuo pradinio įvertinimo pagal kūno svorį, kūno masės indeksą (KMI) ir ūgį (paremtas svorio, KMI ir ūgio z balais) per 24 gydymo savaites ir kasos funkcijos rodikliai, pvz., elastazės-1 kiekis išmatose. Duomenys apie procentinį prognozuojamą FEV₁ (žvalgomoji vertinamoji baigtis) buvo gauti 3 pacientams ivakaftoro 50 mg grupėje ir 17 pacientų 75 mg grupėje.

24 savaitę bendrojo (abiejų ivakaftoro dozių grupių kartu) absoliučiojo pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis (SN) pagal KMI buvo 0,32 kg/m² (0,54), bendrojo KMI pagal amžių z balo pokyčio vidurkis (SN) buvo 0,37 (0,42). Bendrojo ūgio pagal amžių z balo pokyčio vidurkis (SN) buvo -0,01 (0,33). Bendrojo pokyčio nuo pradinio įvertinimo vidurkis (SN) pagal elastazės-1 kiekį išmatose (n = 27) buvo 99,8 µg/g (138,4). Šešioms pacientams, kurių pradinis lygis nesiekė 200 µg/g, 24 savaitę buvo pasiektas ≥ 200 µg/g lygis. Bendrojo pokyčio nuo pradinio įvertinimo pagal procentinę prognozuojamą FEV₁ (žvalgomoji vertinamoji baigtis) per 24 savaites vidurkis (SN) buvo 1,8 (17,81).

Tyrimas 770-124: tyrimas, kuriame dalyvavo mažiau kaip 24 mėnesių pacientai vaikai, sergantys CF

Ivakaftoro farmakokinetika ir saugumas nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 24 mėnesių pacientams, sergantiems CF, buvo vertinami visoje pacientų grupėje, atliekant 24 savaitių trukmės (tik B dalies) atvirąjį, vienos grupės tyrimą, kuriame dalyvavo 19 pacientų nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių (vidutinis amžius 15,2 mėnesių pradinio įvertinimo metu), 11 pacientų nuo 6 mėnesių iki mažiau nei 12 mėnesių, 6 pacientai nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių ir 7 pacientai (A/B dalyje) nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 4 mėnesių buvo įtraukti ir gydomi ivakaftoru pagal jų amžių ir kūno svorį. Kiekvienos kohortos vidutinis amžius pradinio įvertinimo metu buvo atitinkamai 15,2 mėnesio, 9,0 mėnesio, 4,5 mėnesio ir 1,9 mėnesio.

Pagrindinė (pirminė) vertinamoji baigtis B dalyje ir A/B dalyje buvo saugumas 24 savaites. Farmakokinetikos ir absoliučiojo chloridų kiekio prakaite pokyčio nuo pradinio įvertinimo per 24 gydymo savaites vertinimas (žr. „Farmakodinaminis poveikis“) buvo antrinės vertinamosios baigtys. Tarp tretinių vertinamųjų baigčių buvo veiksmingumo rodikliai, pvz., elastazės-1 kiekis išmatose ir augimo rodikliai.

Pacientų nuo 1 mėnesio iki mažiau nei 24 mėnesių, kurių vertės pradinio įvertinimo metu ir 24 savaitę buvo turimos, svorio pagal amžių, ūgio pagal amžių ir svorio pagal ūgį z balo vidurkis (SN) pateikiamas 9 lentelėje.

9 lentelė. Ivakaftoro poveikis pacientų nuo 1 mėnesio iki mažiau nei 24 mėnesių, kurių vertės pradinio įvertinimo metu ir 24 savaitę buvo turimos, augimo parametrams

Parametras	Pacientų skaičius	Pradinis įvertinimas		Absoliutusias pokytis 24 savaitę	
		Vidurkis (SN)	Mediana (min., maks.)	Vidurkis (SN)	Mediana (min., maks.)
Svorio pagal amžių z balas	41	0,00 (0,94)	0,07 [-1,93, 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [-0,54, 2,66]
Ūgio pagal amžių z balas	40	-0,03 (1,11)	-0,03 [-1,99, 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [-1,81, 3,38]
Svorio pagal ūgį z balas	40	0,07 (1,02)	0,14 [-1,72, 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [-2,04, 2,22]

Tarp pacientų nuo 1 mėnesio iki mažiau nei 24 mėnesių 14 iš 24 tiriamųjų, kuriems buvo kasos nepakankamumas pradinio įvertinimo metu (apibrėžiamas kaip < 200 µg/g elastazės-1 kiekis išmatose), elastazės-1 kiekio išmatose vertės 24 savaitę buvo didesnės nei 200 µg/g. B dalies ir A/B dalies bendros populiacijos elastazės-1 kiekio išmatose vertės (µg/g) mediana (min., maks.) pradinio įvertinimo metu buvo 55,5 (7,5; 500,0). Elastazės-1 kiekio išmatose absoliučiojo pokyčio mediana (min., maks.) nuo pradinio įvertinimo (n = 40) iki 24 savaitės (n = 33) buvo 126,0 (-23,0; 423,5).

Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru

Ivakaftoro vartojimo derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru veiksmingumas ir saugumas 12 metų ir vyresniems pacientams buvo vertinamas trimis III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais (pacientai, kurie buvo heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo minimalios funkcijos mutacija antrajame alelyje, n = 403) ir veikliuoju

vaistiniu preparatu kontroliuojamais (pacientai, kurie buvo homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu, $n = 107$, arba heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems buvo vartų mechanizmo arba liekamojo CFTR aktyvumo mutacija antrajame alelyje, $n = 258$) atitinkamai 24, 4 ir 8 savaičių tyrimais. Visų tyrimų pacientai galėjo dalyvauti atviruosiuose, papildomuose ilgalaikiuose tęstiniuose tyrimuose (tyrime 445-105 arba tyrime 445-110). Daugiau žr. ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacija

Ivakaftoro vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru

Farmakokinetika, ir saugumas pacientams nuo 6 iki mažiau nei 12 metų ($n = 66$), ir nuo 2 iki mažiau nei 6 metų ($n = 75$), kuriems nustatyta bent viena *F508del* mutacija, buvo vertinami atliekant atitinkamai du 24 savaičių trukmės atvirojo tyrimus (tyrimą 445-106 ir tyrimą 445-111). Daugiau žr. ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro preparato charakteristikų santraukoje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Ivakaftoro farmakokinetika sveikiems suaugusiems savanoriams ir CF sergantiems pacientams yra panaši.

Sveikiems savanoriams po valgio išgėrus vieną 150 mg dozę, AUC ir $C_{\max}$ vidurkis ($\pm$ SN) buvo atitinkamai 10,60 (5,26) $\mu\text{g val./ml}$ ir 0,768 (0,233) $\mu\text{g/ml}$. Po kiekvieno vartojimo kas 12 valandų pusiausvyrinė ivakaftoro koncentracija plazmoje buvo pasiekta praėjus 3–5 paroms, kumuliacijos koeficientas buvo 2,2–2,9.

Absorbcija

Išgėrus kelias ivakaftoro dozes, ivakaftoro ekspozicija bendrai didėjo su doze nuo 25 mg kas 12 valandų iki 450 mg kas 12 valandų. Išgėrus ivakaftoro su riebalų turinčiu maistu, ivakaftoro ekspozicija padidėjo maždaug 2,5–4 kartus. Vartojant derinyje su tezakaftoru ir eleksakaftoru, AUC padidėjo panašiai (atitinkamai maždaug 3 kartus ir 2,5–4 kartus). Todėl gydant ivakaftoro monoterapija arba derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, ivakaftorą reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų. $t_{\max}$ mediana (intervalas) vartojant pavalgį yra maždaug 4,0 (3,0; 6,0) valandos.

Ivakaftoro granulių (2×75 mg paketėliai) biologinis prieinamumas yra panašus kaip 150 mg tabletės, skiriant kartu su riebalų turinčiu maistu sveikiems suaugusiems tiriamiesiems. Mažiausių kvadratų metodu apskaičiuotas geometrinio vidurkio santykis (90 % PI), granules lyginant su tabletėmis, buvo 0,951 (0,839, 1,08) vertinant $AUC_{0-\infty}$ ir 0,918 (0,750, 1,12) vertinant $C_{\max}$. Maisto poveikis ivakaftoro absorbcijai vartojant abi formas, t. y., tabletes ir granules, yra panašus.

Pasiskirstymas

Maždaug 99 % ivakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, visų pirma su alfa 1-rūgšties glikoproteinu ir albuminu. Ivakaftoras nesijungia su žmogaus raudonaisiais kraujo kūneliais. Sveikiems savanoriams 7 dienas kas 12 valandų po valgio gėrus 150 mg ivakaftoro, tariamojo pasiskirstymo tūrio vidurkis ($\pm$ SN) buvo 353 (122) l.

Biotransformacija

Ivakaftoras žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas. *In vitro* ir *in vivo* tyrimai rodo, kad ivakaftorą daugiausiai metabolizuoja CYP3A. Žmogaus organizme M1 ir M6 yra du pagrindiniai ivakaftoro metabolitai. M1 atitinka maždaug vieną šeštadalį ivakaftoro stiprumo ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M6 atitinka mažiau nei vieną penkiasdešimtąją dalį ivakaftoro stiprumo ir nėra laikomas farmakologiškai veikliu.

CYP3A4*22 heterozigotinio genotipo poveikis ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro ekspozicijai atitinka kartu vartojamo silpno CYP3A4 inhibitoriaus poveikį, kuris nėra kliniškai reikšmingas. Manoma, kad ivakaftoro, tezakaftoro arba eleksakaftoro dozės koreguoti nereikia. Tikėtina, kad CYP3A4*22 homozigotinio genotipo pacientams poveikis bus stipresnis. Tačiau duomenų apie tokius pacientus nėra.

Eliminacija

Didžioji dalis sveikų savanorių išgerto ivakaftoro (87,8 %) buvo pašalinta su išmatomis po biotransformacijos. Pagrindiniai metabolitai M1 ir M6 sudarė maždaug 65 % visos pašalintos dozės: 22 % sudarė M1 ir 43 % – M6. Nežymus ivakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs pirminis junginys. Tariamasis galutinis pusinės eliminacijos laikas, po valgio išgėrus vieną dozę, buvo maždaug 12 valandų. Tariamasis ivakaftoro klirensas (CL/F) sveikiems tiriamiesiems ir CF sergantiems pacientams buvo panašus. Vienkartinės 150 mg dozės vidutinis CL/F ($\pm$ SN) sveikiems tiriamiesiems buvo 17,3 (8,4) l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Ivakaftoro farmakokinetika laiko arba 25–250 mg dozės atžvilgiu iš esmės yra tiesinė.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Suaugusiems tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*, 7–9 balai), po vienos 150 mg ivakaftoro dozės ivakaftoro C_{max} buvo panaši (vidurkis [$\pm$ SN] buvo 0,735 [0,331] μ g/ml), tačiau ivakaftoro $AUC_{0-\infty}$ buvo maždaug 2 kartus padidėjęs (vidurkis [$\pm$ SN] buvo 16,80 [6 14] μ g val./ml), lyginant su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais. Pusiausvyrinės būsenos ivakaftoro ekspozicijos prognozavimo modeliavimas parodė, kad sumažinus dozę nuo 150 mg kas 12 val. iki 150 mg kartą per parą, suaugusiųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pusiausvyrinės būsenos C_{min} vertės būtų panašios kaip ir suaugusiųjų, kurių kepenų funkcija nėra sutrikusi, vartojusių 150 mg dozę kas 12 val.

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child-Pugh*, 7-9 balų), 10 dienų vartojus daugkartinės ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro dozes, ivakaftoro AUC padidėjo maždaug 50 %.

Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasė pagal *Child-Pugh*, 10–15 balų) poveikis ivakaftoro arba vartojimo derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru farmakokinetikai neištirtas. Ekspozicijos padidėjimo laipsnis šiems pacientams nežinomas, bet tikėtina, kad jis bus didesnis nei pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas.

Tinkamo vartojimo ir dozės koregavimo rekomendacijos pateikiamos 3 lentelėje 4.2 skyriuje.

Sutrikusi inkstų funkcija

Ivakaftoro farmakokinetikos pacientams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, tyrimų neatlikta. Žmonių farmakokinetikos tyrimas parodė minimalų ivakaftoro ir jo metabolitų pašalinimą su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik 6,6 % viso radioaktyvumo). Nežymus ivakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitęs pirminis junginys (mažiau kaip 0,01 %, išgėrus vieną 500 mg dozę).

Pacientams, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama. Tačiau pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (30 ml/min. arba mažesnis kreatinino klirensas) arba galutinės stadijos inkstų liga, ivakaftorą rekomenduojama skirti atsargiai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rasė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, rasė ivakaftoro farmakokinetikai baltaodžiams (n = 379) ir ne baltaodžiams (n = 29) pacientams kliniškai reikšmingo poveikio neturėjo.

Lytis

Ivakaftoro farmakokinetikos parametrai vyrams ir moterims yra panašūs.

Senyvi žmonės

I klinikinius ivakaftoro monoterapijos tyrimus buvo įtraukta per mažai 65 metų ar vyresnių pacientų, kad būtų galima nustatyti, ar jų farmakokinetikos parametrai yra panašūs į jaunesnių suaugusiųjų.

Vaikų populiacija

Numatoma ivakaftoro ekspozicija, remiantis ivakaftoro koncentracija, nustatyta II ir III fazės tyrimų metu, naudojant blokinę analizę, pateikiama pagal amžiaus grupę 10 lentelėje.

10 lentelė. Vidutinė (SN) ivakaftoro ekspozicija pagal amžiaus grupę

Amžiaus grupė	Dozė	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12, ss} (µg·val./ml)
Nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 2 mėnesių (≥ 3 kg)*	13,4 mg kas 24 h	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
Nuo 2 mėnesių iki mažiau kaip 4 mėnesių (≥ 3 kg)*	13,4 mg kas 12 h	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
Nuo 4 mėnesių iki mažiau kaip 6 mėnesių (≥ 5 kg)*	25 mg kas 12 val.	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
Nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 12 mėnesių (nuo 5 kg iki < 7 kg) [‡]	25 mg kas 12 val.	0,336	5,41
Nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 12 mėnesių (nuo 7 kg iki < 14 kg)	50 mg kas 12 val.	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
Nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių (nuo 7 kg iki < 14 kg)	50 mg kas 12 val.	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
Nuo 12 mėnesių iki mažiau kaip 24 mėnesių (nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg)	75 mg kas 12 val.	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2-5 metų pacientai (< 14 kg)	50 mg kas 12 val.	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2-5 metų pacientai (nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg)	75 mg kas 12 val.	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6-11 metų pacientai [§] (nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg)	75 mg kas 12 val.	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6-11 metų pacientai [§] (≥ 25 kg)	150 mg kas 12 val.	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12-17 metų pacientai	150 mg kas 12 val.	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Suaugusieji (≥ 18 metų)	150 mg kas 12 val.	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Pacientai nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 6 mėnesių buvo ≥ 37 savaičių gestacinio amžiaus.

[†] Ekspozicijos nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 4 mėnesių pacientams yra prognozinės, pagrįstos fiziologija paremtu FK modeliu paremtais imitavimais, įtraukiant šios amžiaus grupės duomenis.

‡ Vertės, remiantis vieno paciento duomenimis; standartinis nuokrypis nenustatytas.

§ Ekspozicija 6-11 metų pacientams yra prognozinė, pagrįsta populiacijos FK modelių paremtais imitavimais, naudojant gautus šios amžiaus grupės duomenis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Nėštumas ir vaisingumas

Ivakaftoras buvo susijęs su nežymiu sėklinių pūslelių svorio sumažėjimu, bendro vaisingumo rodiklio ir vaikingumo skaičiaus sumažėjimu patelėms, kurios poravosi su gydomais patiniais, taip pat su reikšmingu geltonkūnio ir implantacijos vietų skaičiaus sumažėjimu, su tolesniu vidutinio vados dydžio ir vidutinio gyvybingų embrionų kiekio vienai vada sumažėjimu gydytoms patelėms. Tiriant vaisingumą, duodant dozes, nesukeliant nepageidaujamo poveikio (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), ekspozicijos lygis maždaug 4 kartus viršija sistemine ivakaftoro ir jo metabolitų ekspoziciją suaugusiems žmonėms vartojant vien ivakaftoro maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę. Vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms nustatytas ivakaftoro perdavimas per placentą.

Prenatalinis ir postnatalinis vystymasis

Ivakaftoras sumažino išgyvenamumo ir laktacijos rodiklius ir sumažino jauniklių kūno svorį. Tiriant palikuonių gyvybingumą ir augimą duodant NOAEL, ekspozicijos lygis maždaug 3 kartus viršija sistemine ivakaftoro ir jo metabolitų ekspoziciją suaugusiems žmonėms vartojant vien ivakaftoro maksimalią žmogui rekomenduojamą dozę.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Žiurkių jaunikliams nuo 7 iki 35 paros po jų atsivedimo, kai ivakaftoro ekspozicija 0,22 karto viršijo maksimalią rekomenduojamą žmogui dozę, remiantis sistetine ivakaftoro ir jo metabolitų ekspozicija, vartojant vien ivakaftorą, nustatyti kataraktos atvejai. Šio pokyčio neaptikta žiurkių patelių, kurios buvo gydomos ivakaftoru nuo 7 iki 17 vaikingumo paros, vaisiams, žiurkių jaunikliams, į kurių organizmą ivakaftoro pateko per patelės pieną iki 20 paros po atsivedimo, 7 savaičių amžiaus žiurkėms arba 3,5-5 mėnesių amžiaus šunims, kurie buvo gydomi ivakaftoru. Galima šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Kroskarmeliozės natrio druska
Hipromeliozės acetato sukcinatas
Laktozė monohidratas
Magnio stearatas
Manitolis
Sacharozė
Natrio laurilsulfatas (E487)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Paruošto vartoti mišinio savybės išlieka stabilios vieną valandą.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dvipusis polietileno tereftalato/polietileno/folijos/polietileno (BOPET/PE/folijos/PE) paketėlis.

Kalydeco 13,4 mg granulės paketėlyje, Kalydeco 25 mg granulės paketėlyje, Kalydeco 50 mg granulės paketėlyje ir Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje

Pakuotėje yra 56 paketėliai (4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 paketėlių)

Kalydeco 13,4 mg granulės paketėlyje, Kalydeco 59,5 mg granulės paketėlyje ir Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje

Pakuotės dydis: 28 paketėliai (4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 7 paketėliai)

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. liepos 23 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. balandžio 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 56 TABLEČIŲ PAKUOTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Vartokite kartu su maistu, kuriame yra riebalų.

Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Kalydeco 150 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 56 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 150 mg tabletės
ivacaftorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Vertex Pharmaceuticals

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 28 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas.

Vartokite kartu su maistu, kuriame yra riebalų.

Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti.

Norėdami uždaryti, įkiškite žemiau esančią auselę

Atidarykite

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 150 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖ – 28 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas.

Vartokite kartu su maistu, kuriame yra riebalų.

Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 28 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 150 mg tabletės
ivacaftorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Vertex

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖS IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 28 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas.

Vartokite kartu su maistu, kuriame yra riebalų.

Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti.

Norėdami uždaryti, įkiškite žemiau esančią auselę

Atidarykite

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Kalydeco 75 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS KORTELĖ – 28 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas.

Vartokite kartu su maistu, kuriame yra riebalų.

Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS – 28 TABLEČIŲ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg tabletės
ivacaftorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Vertex

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Vartokite kartu su maistu, kuriame yra riebalų.

Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Kalydeco 150 mg tabletės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 13,4 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum
Pacientams nuo 1 iki mažiau kaip 2 mėnesių

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviena granulių paketėlyje yra 13,4 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

28 paketėliai

4 atskiri dėklai, kiekviena dėkle yra 7 paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/010

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 13,4 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 13,4 mg granulės paketyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granuliu paketyje yra 13,4 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketyje

7 paketai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketelio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/010

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIAI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Kalydeco 13,4 mg granulės
ivacaftorum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

Vertex Pharmaceuticals

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 13,4 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum
Pacientams nuo 2 iki mažiau kaip 4 mėnesių

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granulių paketėlyje yra 13,4 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

56 paketėliai

4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/011

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 13,4 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 13,4 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granuliu paketėlyje yra 13,4 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

14 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgysdami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

Rytas

Vakaras

P. A. T. K. Pn. Š. S.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/011

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIAI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Kalydeco 13,4 mg granulės
ivacaftorum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

Vertex Pharmaceuticals

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 25 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granulių paketėlyje yra 25 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

56 paketėliai

4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 25 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 25 mg granulės paketyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granuliu paketyje yra 25 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketyje

14 paketių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketelio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgysdami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

Rytas

Vakaras

P. A. T. K. Pn. Š. S.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/006

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIAI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Kalydeco 25 mg granulės
ivacaftorum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

Vertex Pharmaceuticals

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 50 mg granulės paketyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granulių paketyje yra 50 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketyje

56 paketai

4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 pakelių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketelio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgdami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 50 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 50 mg granulės paketyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granulių paketyje yra 50 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketyje

14 pakelių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketelio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgysdami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

Rytas

Vakaras

P. A. T. K. Pn. Š. S.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/003

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIAI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Kalydeco 50 mg granulės
ivacaftorum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

Vertex Pharmaceuticals

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 59,5 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviena granulė paketėlyje yra 59,5 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

28 paketėliai

4 atskiri dėklai, kiekviena dėkle yra 7 paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/008

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 59,5 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 59,5 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granulių paketėlyje yra 59,5 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

7 paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/008

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIAI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Kalydeco 59,5 mg granulės
ivacaftorum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

Vertex Pharmaceuticals

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granulių paketėlyje yra 75 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

56 paketėliai

4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 75 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg granulės paketyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granulių paketyje yra 75 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketyje

14 paketių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketelio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgysdami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

Rytas

Vakaras

P. A. T. K. Pn. Š. S.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/004

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIAI****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Kalydeco 75 mg granulės
ivacaftorum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

Vertex Pharmaceuticals

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO IŠORINĖ DĖŽUTĖ – 28 VNT.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviena granulė paketėlyje yra 75 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketėlyje

28 paketėliai

4 atskiri dėklai, kiekviena dėkle yra 7 paketėliai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketėlio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgydami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Pakelkite čia, kad atidarytumėte

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/009

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Kalydeco 75 mg granulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

PAKETĖLIO DĖKLAS – 7 VNT.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kalydeco 75 mg granulės paketyje
ivacaftorum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename granulių paketyje yra 75 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės paketyje

7 paketai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

Vartojimo instrukcija

Visą paketelio turinį sumaišykite su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto arba skysčio, kuris yra ne aukštesnės nei kambario temperatūros, ir suvartokite visą turinį.

Suvartokite per valandą po sumaišymo, prieš pat valgdami riebalų turintį valgį ar užkandį arba iš karto po to.

Prieš pradėdami naują dėklą, suvartokite visas 7 dienų dozes.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/782/009

13. SERIJOS NUMERIS

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**PAKETĖLIAI – 28 VNT.****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Kalydeco 75 mg granulės
ivacaftorum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

Vertex Pharmaceuticals

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės ivakaftoras (*ivacaftorum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kalydeco ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kalydeco
3. Kaip vartoti Kalydeco
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kalydeco
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kalydeco ir kam jis vartojamas

Kalydeco sudėtyje yra veikliosios medžiagos ivakaftoro. Ivakaftoras veikia cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (CFTR) lygyje, t. y., baltymo, kuris ląstelių paviršiuje sudaro kanalą, kuriuo tokios dalelės kaip chloridas pernešamos į ląsteles ir iš jų. Dėl *CFTR* gene (žr. toliau) esančių mutacijų sergantiesiems cistine fibroze (CF) chloridų pernaša sutrinkdama. Ivakaftoras padeda tam tikriems nenormaliems CFTR baltymams dažniau atsiverti ir pagerinti chloridų pernašą į ląsteles ir iš jų.

Kalydeco tabletės skirtos:

- Monoterapijai (vartojant vieną vaistą) 6 metų ir vyresnių pacientų, sveriančių 25 kg arba daugiau, sergančių cistine fibroze (CF), kuriems nustatyta viena iš šių cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) geno *R117H* mutacija arba viena iš vartų mechanizmo (angl. *gating*) mutacijų: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* arba *S549R*, gydymui.
- Vartoti derinyje su tezakaftoro / ivakaftoro tabletėmis 6 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems CF, kurie turi dvi *CFTR* geno *F508del* mutacijas (homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu) arba kurie turi *F508del* mutaciją ir tam tikras kitas antras mutacijas, dėl kurių sumažėja *CFTR* baltymo kiekis ir (arba) funkcija (heterozigotiniai *F508del* mutacijos su likusios funkcijos (angl. *residual function*, RF) mutacija atžvilgiu). Jeigu Jums buvo skirtas Kalydeco vartoti kartu su tezakaftoru / ivakaftoru, perskaitykite pastarųjų pakuotės lapelį. Jame pateikiama svarbi informacija apie tai, kaip vartoti šiuos du vaistus.
- Derinant su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro tabletėmis 6 metų bei vyresniems pacientams, sergantiems CF, kuriems yra bent viena *CFTR* geno *F508del* mutacija. Jeigu Jums buvo skirtas Kalydeco vartoti kartu su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, perskaitykite pastarųjų pakuotės lapelį. Jame pateikiama svarbi informacija apie tai, kaip vartoti šiuos du vaistus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kalydeco

Kalydeco vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ivakaftorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Kalydeco.

- Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra arba anksčiau buvo kepenų funkcijos sutrikimų. Gydytojas gali pakoreguoti Jūsų dozę.
- Kai kuriems Kalydeco (vieną arba derinyje su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) vartojantiems žmonėms nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje. Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė bent vienas iš toliau išvardytų simptomų, kurie gali rodyti kepenų sutrikimus:
 - skausmas arba diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje;
 - pageltusi oda arba akių baltymai;
 - apetito sumažėjimas;
 - pykinimas arba vėmimas;
 - tamsus šlapimas.
- Prieš pradėdant gydymą ir gydymo metu, ypač pirmaisiais metais ir ypač jeigu anksčiau Jūs kraujo tyrimai rodė didelį kepenų fermentų kiekį, gydytojas atliks tam tikrus kraujo tyrimus kepenų funkcijai patikrinti.
- Kalydeco, dažniausiai derinant su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, vartojimo laikotarpiu pacientams nustatyta depresija (įskaitant mintis apie savižudybę arba mėginimus nusižudyti), paprastai pasireiškianti per tris pirmuosius gydymo mėnesius. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums (arba kitam šį vaistą vartojančiam asmeniui) pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, kurie gali būti depresijos požymiai: prislėgta arba pakitusi nuotaika, nerimas, emocinio diskomforto (nepasitenkinimo, nemalonumo) pojūtis arba mintys apie žalojimąsi ar žudymąsi.
- Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra arba anksčiau buvo inkstų funkcijos sutrikimų.
- Vartoti Kalydeco nerekomenduojama, jeigu Jums buvo atlikta organų transplantacija.
- Pasitarkite su gydytoju, jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų, pvz., esate moteris, vartojanti kontraceptines tabletes. Tai gali reikšti didesnę tikimybę, kad Jums vartojant Kalydeco su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru deriniu atsirastų išbėrimas.
- Kai kuriems Kalydeco (vienu arba derinyje su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) gydomiems vaikams ir paaugliams nustatytas akies lęšiuko pakitimas (katarakta) be jokio poveikio regėjimui. Prieš pradėdant gydymą ivakaftoru ir gydymo metu gydytojas gali atlikti tam tikrus akių tyrimus.
- Vartoti Kalydeco reikia tik tada, jeigu Jums nustatyta viena *CFTR* geno mutacija, nurodyta 1 skyriuje („Kas yra Kalydeco ir kam jis vartojamas“)

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems kaip 1 mėnesio vaikams, nes nežinoma, ar ivakaftoras yra saugus ir veiksmingas šiems vaikams.

Šio vaisto negalima duoti derinyje su tezakaftoru / ivakaftoru jaunesniems kaip 6 metų vaikams arba derinyje su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru jaunesniems kaip 2 metų vaikams, nes nežinoma, ar jiems šie vaistai yra saugūs ir veiksmingi.

Kiti vaistai ir Kalydeco

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai gali veikti Kalydeco poveikį arba padidinti šalutinio poveikio tikimybę. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų. Gydytojas gali nuspręsti koreguoti dozę arba Jus papildomai tirti.

- **Priešgrybelinių vaistų** (vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra flukonazolas, itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas.
- **Antibiotikų** (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra klaritromicinas, eritromicinas, rifabutinas, rifampicinas ir telitromicinas.
- **Vaistų nuo epilepsijos** (vartojamų epilepsijos priepuoliams arba traukuliams gydyti). Tarp jų yra karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- **Žolinių preparatų**. Tarp jų yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatai.
- **Imunitetą slopinančių preparatų** (vartojamų po organo transplantacijos). Tarp jų yra ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas.
- **Širdį veikiančių gliukozidų** (vartojamų kai kurioms širdies būklėms gydyti). Tarp jų yra digoksinas.
- **Antikoagulantų** (vartojamų kraujo krešulių susidarymui išvengti). Tarp jų yra varfarinas.
- **Vaistų nuo cukrinio diabeto**. Tarp jų yra glimepiridas ir glipizidas.
- **Vaistų, kurie mažina kraujospūdį**. Tarp jų yra verapamilis.

Kalydeco vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo metu venkite maisto ir gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų, nes jie gali sustiprinti Kalydeco šalutinį poveikį, padidindami ivakaftoro kiekį Jūsų organizme.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jei įmanoma, nėštumo metu Kalydeco geriau nevartoti; gydytojas padės Jums nuspręsti, kas geriausiai tinka Jums ir Jūsų vaikui.

Ivakaftoro išsiskiria į gydomų moterų pieną. Jeigu planuojate žindyti, tai prieš vartodama Kalydeco pasitarkite su gydytoju. Gydytojas nuspręs, ar rekomenduoti Jums nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą ivakaftoru. Gydytojas atsižvelgs į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą Jums.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kalydeco gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu Jums svaigsta galva, nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite mechanizmų.

Kalydeco sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Kalydeco dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kalydeco

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Gydytojas nuspręs, kuris vaistas ir dozė Jums tinka.

Kalydeco dozavimo rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos

Amžius / svoris	Rytinė dozė	Vakarinė dozė
Kalydeco monoterapija		
6 metų ir vyresni, ≥ 25 kg	Viena Kalydeco 150 mg tabletė	Viena Kalydeco 150 mg tabletė
Kalydeco kartu su tezakaftoru / ivakaftoru		
Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų, < 30 kg	Viena tezakaftoro 50 mg / ivakaftoro 75 mg tabletė	Viena Kalydeco 75 mg tabletė
Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų, ≥ 30 kg	Viena tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė	Viena Kalydeco 150 mg tabletė
12 metų ir vyresni	Viena tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė	Viena Kalydeco 150 mg tabletė
Kalydeco kartu su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru		
Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų, < 30 kg	Dvi ivakaftoro 37,5 mg / tezakaftoro 25 mg / eleksakaftoro 50 mg tabletės	Viena Kalydeco 75 mg tabletė
Nuo 6 metų iki mažiau kaip 12 metų, ≥ 30 kg	Dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės	Viena Kalydeco 150 mg tabletė
12 metų ir vyresni	Dvi ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg tabletės	Viena Kalydeco 150 mg tabletė

Rytinės ir vakarines dozes gerkite su maždaug 12 valandų pertrauka kartu su maistu, turinčiu riebalų.

Turite toliau vartoti visus kitus savo vaistus, nebent gydytojas nurodė nutraukti kurio nors vaisto vartojimą.

Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, gydytojui gali reikėti sumažinti Jūsų vartojamų tablečių dozę, nes Jūsų kepenys nepašalins šio vaisto taip greitai, kaip žmonėms, kurių kepenų funkcija yra normali.

Šis vaistas skirtas vartoti per burną.

Nurykite visą tabletę. Negalima tablečių laužyti, kramtyti ar ištirpinti. Kalydeco tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų.

Riebalų yra valgiuose ar užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat tuose, kuriuose yra kiaušinių. Kitas riebalų turintis maistas:

- sūris, nenugriebtas pienas, nenugriebto pieno produktai, jogurtas, šokoladas;
- mėsa, riebi žuvis;
- avokada, humusas, sojų pagrindo produktai (tofu);
- riešutai, riebalų turintys maistiniai batonėliai ar gėrimai.

Ką daryti pavartojus per didelę Kalydeco dozę?

Gali pasireikšti šalutinis poveikis, įskaitant išvardytą toliau esančiame 4 skyriuje. Tokiu atveju pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei įmanoma, su savimi turėkite vaistą ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti Kalydeco

Išgerkite praleistą dozę, jeigu ją turėjote išgerti prieš mažiau kaip 6 valandas. Jeigu praėjo daugiau laiko, vartokite kitą dozę pagal įprastą grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Kalydeco

Vartokite Kalydeco tiek laiko, kiek rekomenduoja gydytojas. Negalima nutraukti vartojimo tol, kol gydytojas nenurodys. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pilvo skausmas ir padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje.

Galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai

CF sergantiems pacientams dažnai padidėja kepenų fermentų kiekis kraujyje, taip pat nustatyta pacientams, vartojantiems Kalydeco vieną arba derinyje su tezakaftoru / ivakaftoru arba ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru.

Pacientams, vartojantiems Kalydeco derinyje su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, nustatytas kepenų pažeidimas ir blogėjanti kepenų funkcija žmonėms, sergantiems sunkia kepenų liga. Kepenų funkcijos pablogėjimas gali būti sunkus ir gali prireikti transplantacijos.

Toliau išvardyti galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai:

- skausmas arba diskomfortas (nemalonus pojūtis) viršutinėje dešinėje pilvo srityje;
- pageltusi oda arba akių baltymai;
- apetito stoka;
- pykinimas arba vėmimas;
- tamsus šlapimas.

Depresija

Tarp depresijos požymių gali būti prislėgta arba pakitusi nuotaika, nerimas, emocinio diskomforto (nepasitenkinimo, nemalonumo) pojūtis.

Jeigu Jums yra bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viršutinių kvėpavimo takų infekcija (bendras peršalimas), įskaitant gerklės skausmą ir nosies užgulimą;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;

- pasikeitęs bakterijų gleivėsė tipas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (kepenų funkcijos sutrikimo požymiai);
- išbėrimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nosies varvėjimas;
- ausų skausmas, ausų diskomfortas;
- spengimas ausyse;
- paraudimas ausies viduje;
- vidinės ausies sutrikimas (svaigulys, galvos sukimasis);
- sinusų (ančių) sutrikimai (sinusų užburkimas);
- paraudimas gerklėje;
- krūties auglys;
- šleikštulys (pykinimas);
- gripas;
- mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija);
- sutrikęs kvėpavimas (dusulys arba pasunkėjęs kvėpavimas);
- pilvo pūtimas (dujų kaupimasis);
- spuogai (aknė);
- niežinti oda;
- padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas (raumenų irimo požymis), kurį rodo kraujo tyrimų rezultatai.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- užgultas ausys;
- krūties uždegimas;
- krūties padidėjimas vyrams;
- spenelių pokyčiai arba skausmas;
- švokštimas;
- padidėjęs kraujospūdis.

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- kepenų pažeidimas (kepenų pažaida);
- padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija (kepenų funkciją rodantis kraujo tyrimas).

Papildomas šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams nustatytas šalutinis poveikis yra panašus į poveikį, nustatytą suaugusiesiems. Tačiau padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje dažniau nustatytas jaunesnio amžiaus vaikams.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kalydeco

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, buteliuko etiketės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kalydeco sudėtis

Veiklioji medžiaga yra ivakaftoras.

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 75 mg ivakaftoro.

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg ivakaftoro.

Pagalbinės medžiagos yra

- Tabletės branduolys: mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, hipromeliozės acetato sukcinatas, kroskarmeliozės natrio druska, natrio laurilsulfatas (E487), bevandenis koloidinis silicio dioksidas ir magnio stearatas.
- Tabletę dengianti plėvelė: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis (PEG 3350), talkas, indigokarminas (E132) ir karnaubo vaškas.
- Spausdinimo rašalas: šelakas, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520) ir amoniako koncentruotas tirpalas.

Žr. 2 skyriaus pabaigoje, „Kalydeco sudėtyje yra laktozės ir natrio“.

Kalydeco išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kalydeco 75 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai mėlynos kapsulės formos 12,7 mm × 6,8 mm tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „V 75“, o kita pusė yra lygi.

Tiekiamos tokio dydžio pakuotės:

- lizdinių plokštelių kortelių pakuotė su 28 plėvele dengtomis tabletėmis.

Kalydeco 150 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai mėlynos kapsulės formos 16,5 mm × 8,4 mm tabletės, kurių vienoje pusėje juodu rašalu išspausdinta „V 150“, o kita pusė yra lygi.

Tiekiamos tokio dydžio pakuotės:

- lizdinių plokštelių kortelių pakuotė su 28 plėvele dengtomis tabletėmis;
- lizdinių plokštelių pakuotė su 56 plėvele dengtomis tabletėmis;
- buteliukas su 56 plėvele dengtomis tabletėmis.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Τηφ/Σίμι/Τηλ/Ρυh:
+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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kalydeco 13,4 mg granulės paketėlyje
Kalydeco 25 mg granulės paketėlyje
Kalydeco 50 mg granulės paketėlyje
Kalydeco 59,5 mg granulės paketėlyje
Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje
ivakaftoras (*ivacaftorum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradedant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jūsų vaikui svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kalydeco ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Kalydeco
3. Kaip vartoti Kalydeco
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kalydeco
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kalydeco ir kam jis vartojamas

Kalydeco sudėtyje yra veikliosios medžiagos ivakaftoro. Ivakaftoras veikia cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (CFTR) lygyje, t. y., baltymo, kuris ląstelių paviršiuje sudaro kanalą, kuriuo tokios dalelės kaip chloridas pernešamos į ląsteles ir iš jų. Dėl *CFTR* gene (žr. toliau) esančių mutacijų sergantiesiems cistine fibroze (CF) chloridų pernaša sutrinkdoma. Ivakaftoras padeda tam tikriems nenormaliems CFTR baltymams dažniau atsiverti ir pagerinti chloridų pernašą į ląsteles ir iš jų.

Kalydeco granulės skirtos:

- Monoterapijai cistine fibroze (CF) sergančių 1 mėnesio ir vyresnių kūdikių ir vaikų, sveriančių nuo 3 kg iki mažiau kaip 25 kg, kuriems nustatyta viena iš šių cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*) geno *R117H* mutacija arba viena iš vartų mechanizmo (angl. *gating*) mutacijų: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* arba *S549R*, gydymui.
- Derinant su ivakaftoro / tezakaftoro / eleksakaftoro granulėmis nuo 2 iki 6 metų pacientams, sergantiems CF, kuriems yra bent viena *CFTR* geno *F508del* mutacija. Jeigu Jums buvo skirtas Kalydeco vartoti kartu su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, perskaitykite pastarųjų pakuotės lapelį. Jame pateikiama svarbi informacija apie tai, kaip vartoti šiuos du vaistus.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Kalydeco

Kalydeco duoti savo vaikui draudžiama

- jeigu Jūsų vaikui yra alergija ivakaftorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su vaiko gydytoju, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti Kalydeco.

- Pasitarkite su vaiko gydytoju, jeigu Jūsų vaikui yra arba anksčiau buvo kepenų funkcijos sutrikimų. Jūsų vaiko gydytojas gali pakoreguoti Jūsų vaiko dozę.
- Kai kuriems Kalydeco (vieną arba derinyje su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) vartojantiems žmonėms nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje. Iš karto pasakykite Jūsų vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikui pasireiškė bent vienas iš toliau išvardytų simptomų, kurie gali rodyti kepenų sutrikimus:
 - skausmas arba diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje;
 - pageltusi oda arba akių baltymai;
 - apetito sumažėjimas;
 - pykinimas arba vėmimas;
 - tamsus šlapimas.
- Prieš Jūsų vaikui pradėdant gydymą ir gydymo metu, ypač pirmaisiais metais ir ypač jeigu anksčiau kraujo tyrimai rodė didelį kepenų fermentų kiekį, Jūsų vaiko gydytojas atliks tam tikrus kraujo tyrimus Jūsų vaiko kepenų funkcijai patikrinti.
- Kalydeco, dažniausiai derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, vartojimo laikotarpiu pacientams nustatyta depresija (įskaitant mintis apie savižudybę arba mėginimus nusižudyti), paprastai pasireiškianti per tris pirmuosius gydymo mėnesius. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums (arba kitam šį vaistą vartojančiam asmeniui) pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, kurie gali būti depresijos požymiai: prislėgta arba pakitusi nuotaika, nerimas, emocinio diskomforto (nepasitenkinimo, nemalonumo) pojūtis arba mintys apie žalojimąsi ar žudymąsi.
- Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju, jeigu Jūsų vaikui yra arba anksčiau buvo inkstų funkcijos sutrikimų.
- Vartoti Kalydeco pacientams, kuriems buvo atlikta organų transplantacija, nerekomenduojama.
- Gydymo (vienu arba derinyje su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru) metu kai kuriems vaikams ir paaugliams nustatytas akies lęšiuko pakitimas (katarakta) be jokio poveikio regėjimui. Prieš pradėdant gydymą ivakaftoru ir gydymo metu vaiko gydytojas gali atlikti tam tikrus akių tyrimus.
- Vartoti Kalydeco reikia tik tada, jeigu Jūsų vaikui nustatyta viena *CFTR* geno mutacija, nurodyta 1 skyriuje („Kas yra Kalydeco ir kam jis vartojamas“).

Vaikams

Šio vaisto negalima duoti jaunesniems kaip 1 mėnesio vaikams, nes nežinoma, ar ivakaftoras yra saugus ir veiksmingas šiems vaikams.

Šio vaisto negalima duoti derinyje su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru jaunesniems kaip 2 metų vaikams, nes nežinoma, ar jiems šie vaistai yra saugūs ir veiksmingi.

Kiti vaistai ir Kalydeco

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite Jūsų vaiko gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai gali veikti Kalydeco poveikį arba padidinti šalutinio poveikio tikimybę. Ypač svarbu pasakyti Jūsų vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikas vartoja bet

kurių iš toliau nurodytų vaistų. Jūsų vaiko gydytojas gali nuspręsti koreguoti Jūsų vaiko dozę arba kad reikia papildomai tirti.

- **Priešgrybelinių vaistų** (vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra flukonazolas, itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas.
- **Antibiotikų** (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra klaritromicinas, eritromicinas, rifabutinas, rifampicinas ir telitromicinas.
- **Vaistų nuo epilepsijos** (vartojamų epilepsijos priepuoliams gydyti). Tarp jų yra karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- **Žolinių preparatų**. Tarp jų yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatai.
- **Imunitetą slopinančių preparatų** (vartojamų po organo transplantacijos). Tarp jų yra ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas.
- **Širdį veikiančių gliukozidų** (vartojamų kai kurioms širdies būklėms gydyti). Tarp jų yra digoksinas.
- **Antikoagulantų** (vartojamų kraujo krešulių susidarymui išvengti). Tarp jų yra varfarinas.
- **Vaistų nuo cukrinio diabeto**. Tarp jų yra glimepiridas ir glipizidas.
- **Vaistų, kurie mažina kraujospūdį**. Tarp jų yra verapamilis.

Kalydeco vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo metu venkite duoti vaikui maisto ar gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų, nes jie gali padidinti Kalydeco šalutinį poveikį, padidindami ivakaftoro kiekį Jūsų vaiko organizme.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kalydeco Jūsų vaikui gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu Jūsų vaikui svaigsta galva, patartina nevažiuoti dviračiu arba neužsiimti veikla, reikalaujančia viso jo(s) dėmesio.

Kalydeco sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu Jūsų vaiko gydytojas Jums yra sakęs, kad Jūsų vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti šį vaistą.

Kalydeco dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kalydeco

Visada duokite Jūsų vaikui šį vaistą tiksliai, kaip nurodė Jūsų vaiko gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją.

Jūsų vaiko gydytojas nustatys vaikui tinkamą dozę. Jūsų vaikas turi toliau vartoti visus savo vaistus, nebent vaiko gydytojas patarė nutraukti kurio nors vaisto vartojimą.

Kalydeco dozavimo rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos

Amžius / svoris	Rytinė dozė	Vakarinė dozė
Kalydeco monoterapija		
Nuo 1 mėnesio iki mažiau kaip 2 mėnesių, ≥ 3 kg	Vienas Kalydeco 13,4 mg granulių paketėlis	Vakarinės dozės vartoti nereikia
Nuo 2 mėnesių iki mažiau kaip 4 mėnesių, ≥ 3 kg	Vienas Kalydeco 13,4 mg granulių paketėlis	Vienas Kalydeco 13,4 mg granulių paketėlis
Nuo 4 mėnesių iki mažiau nei 6 mėnesių, ≥ 5 kg	Vienas Kalydeco 25 mg granulių paketėlis	Vienas Kalydeco 25 mg granulių paketėlis
6 mėnesių ir vyresni, nuo ≥ 5 kg iki	Vienas Kalydeco 25 mg	Vienas Kalydeco 25 mg

Amžius / svoris	Rytinė dozė	Vakarinė dozė
Kalydeco monoterapija		
< 7 kg	granulių paketėlis	granulių paketėlis
6 mėnesių ir vyresni, nuo ≥ 7 kg iki < 14 kg	Vienas Kalydeco 50 mg granulių paketėlis	Vienas Kalydeco 50 mg granulių paketėlis
6 mėnesių ir vyresni, nuo ≥ 14 kg iki < 25 kg	Vienas Kalydeco 75 mg granulių paketėlis	Vienas Kalydeco 75 mg granulių paketėlis
6 mėnesių ir vyresni, ≥ 25 kg	Žr. Kalydeco tablečių pakuotės lapelį	
Kalydeco vartojimas derinant su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru		
Nuo 2 metų iki mažiau kaip 6 metų, nuo 10 kg iki < 14 kg	Vienas ivakaftoro 60 mg / tezakaftoro 40 mg / eleksakaftoro 80 mg granulių paketėlis	Vienas Kalydeco 59,5 mg granulių paketėlis
Nuo 2 metų iki mažiau kaip 6 metų, ≥ 14 kg	Vienas ivakaftoro 75 mg / tezakaftoro 50 mg / eleksakaftoro 100 mg granulių paketėlis	Vienas Kalydeco 75 mg granulių paketėlis

Duokite savo vaikui rytinę ir vakarinę granulių dozę su maždaug 12 valandų pertrauka.

Jeigu Jūsų vaikui yra kepenų funkcijos sutrikimų, Jūsų vaiko gydytojui gali reikėti sumažinti Kalydeco dozę, nes Jūsų vaiko kepenys nepašalins vaisto taip greitai, kaip vaikams, kurių kepenų funkcija yra normali.

- **Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimai 6 mėnesių arba vyresniems vaikams:** dozė gali būti sumažinta iki pusės pirmiau lentelėje nurodytos dozės, kuri yra vienas paketėlis kartą per parą.
- **Sunkūs kepenų funkcijos sutrikimai 6 mėnesių arba vyresniems vaikams:** vartoti nerekomenduojama, tačiau Jūsų vaiko gydytojas nuspręs, ar Jūsų vaikui galima vartoti šį vaistą, tokiu atveju (pirmiau lentelėje nurodytą) dozę reikia sumažinti iki vieno paketėlio kas antrą parą.
- **Kepenų funkcijos sutrikimai nuo 1 mėnesio iki 6 mėnesių vaikams:** vartoti nerekomenduojama.

Kalydeco skirtas vartoti per burną.

Kiekvienas paketėlis skirtas vartoti tik vieną kartą.

Kalydeco davimas Jūsų vaikui:

- Laikykite granulių paketėlį taip, kad kirpimo linija būtų viršuje.
- Švelniai pakratykite paketėlį, kad turinys nusėstų.
- Praplėskite arba prakirpkite paketėlį palei kirpimo liniją.
- Sumaišykite visą paketėlio turinį su 5 ml pagal amžių tinkamo minkšto maisto ar skysčio. Maistas arba skystis turi būti kambario arba žemesnės temperatūros. Pagal amžių tinkamo minkšto maisto ar skysčio pavyzdžiai gali būti vaisių ar daržovių tyrės, jogurtas, obuolių tyrė, vanduo, pienas, motinos pienas, pieno mišiniai kūdikiams arba sultys.
- Sumaišę nedelsdami duokite vaistą vaikui vartoti. Jei tai neįmanoma, duokite vaistą suvartoti per valandą po sumaišymo. Užtikrinkite, kad mišinys būtų suvartotas visas ir nedelsiant.
- Prieš pat duodant vartoti vaistą arba iš karto po to reikia duoti vaikui suvalgyti valgį ar užkandį, kuriame yra riebalų (kai kurie pavyzdžiai pateikiami toliau).

Riebalų yra valgiuose ar užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat tuose, kuriuose yra kiaušinių. Kitas riebalų turintis maistas:

- sūris, nenugriebtas pienas, nenugriebto pieno produktai, jogurtas, motinos pienas, pieno mišiniai kūdikiams, šokoladas;
- mėsa, riebi žuvis;
- avokadai, humusas, sojų pagrindo produktai (tofu);

- riešutai, riebalų turintys maistiniai batonėliai ar gėrimai.

Ką daryti Jūsų vaikui pavartojus per didelę Kalydeco dozę?

Jūsų vaikui gali pasireikšti šalutinis poveikis, įskaitant išvardytą toliau esančiame 4 skyriuje. Tokiu atveju pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju arba vaistininku. Jei įmanoma, su savimi turėkite Jūsų vaiko vaistą ir šį lapelį.

Pamiršus duoti vaikui Kalydeco

Duokite praleistą dozę, jeigu Jūsų vaikas ją turėjo išgerti prieš mažiau kaip 6 valandas. Jeigu praėjo daugiau laiko, tegu Jūsų vaikas vartoja kitą dozę pagal įprastą grafiką. Negalima vaikui duoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jūsų vaikui nustojus vartoti Kalydeco

Skirkite Kalydeco savo vaikui tiek laiko, kiek rekomenduoja Jūsų vaiko gydytojas. Negalima nutraukti vartojimo tol, kol Jūsų vaiko gydytojas nenurodys. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pilvo skausmas ir padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje.

Galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai

CF sergantiems pacientams dažnai padidėja kepenų fermentų kiekis kraujyje, taip pat tai buvo nustatyta pacientams, vartojantiems Kalydeco vieną arba derinyje su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru.

Pacientams, vartojantiems Kalydeco derinyje su ivakaftoru / tezakaftoru / eleksakaftoru, nustatytas kepenų pažeidimas ir blogėjanti kepenų funkcija žmonėms, jau sergantiems sunkia kepenų liga. Kepenų funkcijos pablogėjimas gali būti sunkus ir gali prireikti transplantacijos.

Toliau išvardyti galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai:

- skausmas arba diskomfortas (nemalonūs pojūčiai) viršutinėje dešinėje pilvo srityje;
- pageltusi oda arba akių baltymai;
- apetito stoka;
- pykinimas arba vėmimas;
- tamsus šlapimas.

Depresija

Tarp depresijos požymių gali būti prislėgta arba pakitusi nuotaika, nerimas, emocinio diskomforto pojūtis.

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė bet kuris iš šių, **nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją.**

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viršutinių kvėpavimo takų infekcija (bendras peršalimas), įskaitant gerklės skausmą ir nosies užgulimą;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- viduriavimas;

- skrandžio arba pilvo skausmas;
- pasikeitęs bakterijų gleivėsė tipas;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (kepenų funkcijos sutrikimo požymiai);
- išbėrimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nosies varvėjimas;
- ausų skausmas, ausų diskomfortas;
- spengimas ausyse;
- paraudimas ausies viduje;
- vidinės ausies sutrikimas (svaigulys, galvos sukimasis);
- sinusų (ančių) sutrikimai (sinusų užburkimas);
- paraudimas gerklėje;
- krūties auglys;
- šleikštulys (pykinimas);
- gripas;
- mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija);
- sutrikęs kvėpavimas (dusulys arba pasunkėjęs kvėpavimas);
- pilvo pūtimas (dujų kaupimasis);
- spuogai (aknė);
- niežinti oda;
- padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas (raumenų irimo požymis), kurį rodo kraujo tyrimų rezultatai.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- užgultas ausys;
- krūties uždegimas;
- krūties padidėjimas vyrams;
- spenelių pokyčiai arba skausmas;
- švokštimas;
- padidėjęs kraujospūdis.

Dažnis nežinomas (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- kepenų pažeidimas (kepenų pažaida);
- padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija (kepenų funkciją rodantis kraujo tyrimas).

Papildomas šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams nustatytas šalutinis poveikis yra panašus į poveikį, nustatytą suaugusiesiems. Tačiau padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje dažniau nustatytas jaunesnio amžiaus vaikams.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite Jūsų vaiko gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kalydeco

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir ant dėklo bei paketėlio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Paruošto vartoti mišinio savybės išlieka stabilios vieną valandą.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kalydeco sudėtis

Veiklioji medžiaga yra ivakaftoras.

Kalydeco 13,4 mg granulės paketėlyje:
kiekviename paketėlyje yra 13,4 mg ivakaftoro.

Kalydeco 25 mg granulės paketėlyje:
kiekviename paketėlyje yra 25 mg ivakaftoro.

Kalydeco 50 mg granulės paketėlyje:
kiekviename paketėlyje yra 50 mg ivakaftoro.

Kalydeco 59,5 mg granulės paketėlyje:
kiekviename paketėlyje yra 59,5 mg ivakaftoro.

Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje:
kiekviename paketėlyje yra 75 mg ivakaftoro.

Pagalbinės medžiagos yra: bevandenis koloidinis silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozės acetato sukcinatas, laktozė monohidratas, magnio stearatas, manitolis, sacharozė ir natrio laurilsulfatas (E487).

Žr. 2 skyriaus pabaigoje, „Kalydeco sudėtyje yra laktozės ir natrio“.

Kalydeco išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kalydeco 13,4 mg granulių paketėlyje yra baltos arba balkšvos granulės.
Kalydeco 25 mg granulių paketėlyje yra baltos arba balkšvos granulės.
Kalydeco 50 mg granulių paketėlyje yra baltos arba balkšvos granulės.
Kalydeco 59,5 mg granulių paketėlyje yra baltos arba balkšvos granulės.
Kalydeco 75 mg granulių paketėlyje yra baltos arba balkšvos granulės.

Granulės tiekiamos paketėliuose.

Kalydeco 13,4 mg granulės paketėlyje, Kalydeco 25 mg granulės paketėlyje, Kalydeco 50 mg granulės paketėlyje ir Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje:

pakuotėje yra 56 paketėliai (4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 14 paketėlių)

Kalydeco 13,4 granulės paketėlyje, Kalydeco 59,5 mg granulės paketėlyje ir Kalydeco 75 mg granulės paketėlyje:

pakuotėje yra 28 paketėliai (4 atskiri dėklai, kiekviename dėkle yra 7 paketėliai)

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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/Сími/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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.