

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety

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

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kalydeco tablety sú indikované:

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

- V kombinovanom režime s tabletami tezakaftoru/ivakaftoru na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, s cystickou fibrózou (CF), ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo sú heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a nesú jednu z nasledujúcich mutácií génu *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G*, a *3849+10kbC→T*.
- V kombinovanom režime s tabletami ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* génu *CFTR* (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie

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

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

Vynechaná dávka

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

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

Súbežné používanie inhibítorov CYP3A

Počas súbežného podávania so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A sa má dávka ivakaftoru upraviť ako je podrobne uvedené v tabuľke 2. Intervaly dávkovania sa majú upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 4.5).

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) sa má dávka ivakaftoru upraviť ako je podrobne uvedené v tabuľke 3 (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

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

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

Vek/hmotnosť	Stredne ťažká (Childova-Pughova trieda B)	Ťažká (Childova-Pughova trieda C)
Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom		
6 rokov až < 12 rokov, < 30 kg	Ráno jedna tableta tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Použitie sa neodporúča , pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, ráno jedna tableta tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg jedenkrát denne alebo menej často, podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky ivakaftoru.
6 rokov až < 12 rokov, ≥ 30 kg	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Použitie sa neodporúča , pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne alebo menej často, podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky ivakaftoru.
12 rokov a starší	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Použitie sa neodporúča , pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne alebo menej často, podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky ivakaftoru.
Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom		
6 rokov až < 12 rokov, < 30 kg	Použitie sa neodporúča , pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, dávka sa má upraviť takto: • 1. deň: dve tablety ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg ráno • 2. deň: jedna tableta ivakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/elexakaftoru 50 mg ráno. Potom pokračovať v striedaní dávkovania v 1. deň a 2. deň. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Nemá sa používať.

Vek/hmotnosť	Stredne ťažká (Childova-Pughova trieda B)	Ťažká (Childova-Pughova trieda C)
6 rokov až < 12 rokov, ≥ 30 kg	Použitie sa neodporúča, pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, dávka sa má upraviť takto: 1. deň: dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg ráno 2. deň: jedna tableta ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg ráno. Potom pokračovať v striedaní dávkovania v 1. deň a 2. deň. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Nemá sa používať.
12 rokov a starší	Použitie sa neodporúča, pokiaľ, očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, dávka sa má upraviť takto: 1. deň: dve tablety ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg ráno 2. deň: jedna tableta ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg ráno. Potom pokračovať v striedaní dávkovania v 1. deň a 2. deň. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Nemá sa používať.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ivakaftoru ako monoterapie neboli stanovené u detí mladších ako 1 mesiac alebo u detí mladších ako 6 mesiacov, ktoré sa narodili predčasne (gestačný vek menej ako 37 týždňov), ani v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom u detí mladších ako 6 rokov, ako aj v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom u detí mladších ako 2 roky. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

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

Tablety ivakaftoru sa majú užívať s jedlom obsahujúcim tuky.

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Do štúdií 770-102, 770-103, 770-111 a 770-110 boli zaradení len pacienti s CF, ktorí mali mutáciu vrátkovania (trieda III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R*, mutáciu *G970R* alebo mutáciu *R117H* minimálne jednej alely génu *CFTR* (pozri časť 5.1).

V štúdií 770-111 boli zahrnutí štyria pacienti s mutáciou *G970R*. U troch zo štyroch pacientov bola zmena v teste koncentrácie chloridov v pote < 5 mmol/l a táto skupina nepreukázala klinicky relevantné zlepšenie FEV₁ po 8 týždňoch liečby. Klinickú účinnosť u pacientov s mutáciou *G970R* génu *CFTR* nebolo možné stanoviť (pozri časť 5.1).

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

Menej dôkazov pozitívneho účinku sa v štúdií 770-110 preukázalo u pacientov s mutáciou *R117H-7T* spojenou s menej závažným ochorením (pozri časť 5.1).

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

Zvýšené hladiny transamináz a poškodenie pečene

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

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

Porucha funkcie pečene

Používanie ivakaftoru, buď ako monoterapia alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom, sa neodporúča u pacientov vo veku 6 rokov a starších s ťažkou poruchou funkcie pečene, pokiaľ očakávané prínosy liečby neprevýšia riziká. Títo pacienti sa nemajú liečiť

ivakaftorom v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom (pozri tabuľku 3 v časti 4.2 a časti 4.8 a 5.2).

Pacientom vo veku 6 rokov a starším so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa používanie ivakaftoru v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom neodporúča. Liečba sa má zvážiť jedine pri jednoznačnej zdravotnej potrebe a keď očakávané prínosy prevážia riziká. Ak sa použije, má sa používať s opatnosťou v zníženej dávke (pozri tabuľku 3 v časti 4.2 a časti 4.8 a 5.2).

Depresia

U pacientov liečených ivakaftorom, najmä v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom bola hlásená depresia (vrátane samovražedných myšlienok a pokusu o samovraždu), ktorá sa zvyčajne vyskytla do troch mesiacov od začiatku liečby a u pacientov s psychiatrickými poruchami v anamnéze. V niektorých prípadoch sa po znížení dávky alebo prerušení liečby pozorovalo zlepšenie príznakov. Pacienti (a opatrovatelia) majú byť upozornení na nutnosť sledovať výskyt depresívnej nálady, samovražedných myšlienok alebo nezvyčajných zmien správania a v prípade prítomnosti týchto príznakov okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Porucha funkcie obličiek

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

Pacienti po transplantácii orgánov

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

Prípady vyrážky

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

Liekové interakcie

Induktory CYP3A

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

Inhibitory CYP3A

Expozície ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru sú pri súbežnom používaní silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A zvýšené. Dávka ivakaftoru sa musí upraviť pri súbežnom používaní so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.5).

Pediatrická populácia

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

Pomocné látky so známym účinkom

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Lieky ovplyvňujúce farmakokinetiku ivakaftoru

Induktory CYP3A

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

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

Inhibitory CYP3A

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

Súbežné podávanie s flukonazolom, stredne silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo expozíciu ivakaftoru 3-násobne a zvýšilo expozíciu M1 v menšej miere ako expozíciu ivakaftoru. Pre pacientov užívajúcich súbežne stredne silné inhibitory CYP3A, ako je flukonazol, erytromycín a verapamil, sa odporúča zníženie dávky ivakaftoru (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.4).

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

Potenciál ivakaftoru reagovať s transportérmi

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

Ciprofloxacin

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

Lieky ovplyvňované ivakaftorom

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

Substráty CYP2C9

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

Digoxín a iné substráty P-gp

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

Substráty CYP3A

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

Hormonálna antikoncepcia

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

Obmedzené údaje poukazujú na to, že sa ivakaftor vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu ivakaftorom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

Závažné nežiaduce reakcie zahŕňali bolesť brucha (0,9 %) a zvýšenie hladín transamináz (1,8 %) u pacientov liečených ivakaftorom, zatiaľ čo závažné nežiaduce reakcie vyrážky boli hlásené u 1,5 % pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí boli liečení kombinovaným režimom ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

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

údajov). V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky prezentované v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie

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

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

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenia hladín transamináz

Počas 48 týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdií 770-102 a 770-103 s ivakaftorom v monoterapii u pacientov vo veku 6 rokov a starších bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 , > 5 alebo $> 3 \times \text{ULN}$ 3,7 %, 3,7 % a 8,3 % u pacientov liečených ivakaftorom a 1,0 %, 1,9 % a 8,7 % u pacientov liečených placebom, v uvedenom poradí. Dvaja pacienti, jeden na placebo a jeden na ivakaftore, natrvalo ukončili liečbu z dôvodu zvýšených hladín transamináz, v oboch prípadoch boli $> 8 \times \text{ULN}$. U žiadneho pacienta liečeného ivakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz $> 3 \times \text{ULN}$ súvisiace so zvýšeným celkovým bilirubínom $> 1,5 \times \text{ULN}$. U pacientov liečených ivakaftorom väčšina zvýšení hladín transamináz až do $5 \times \text{ULN}$ ustúpila bez prerušenia liečby. U väčšiny pacientov bolo podávanie ivakaftoru prerušené pri zvýšení hladín transamináz $> 5 \times \text{ULN}$. Vo všetkých prípadoch, pri ktorých bolo podávanie prerušené kvôli zvýšeným hladinám transamináz a následne obnovené, bolo možné dávkovanie ivakaftoru úspešne obnoviť (pozri časť 4.4).

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

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

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady ukončenia liečby kvôli zvýšeným hladinám aminotransferáz (pozri časť 4.4).

Prípady vyrážky

V štúdií 445-102 bola incidencia prípadov vyrážky (napr. vyrážka, pruritická vyrážka) 10,9 % u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 6,5 % u pacientov liečených placebom. Prípady vyrážky boli vo všeobecnosti mierne až stredne závažné. Incidencia prípadov vyrážky podľa pohlavia pacientov bola 5,8 % u mužov a 16,3 % u žien u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 4,8 % u mužov a 8,3 % u žien u pacientov liečených placebom. U pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom bola incidencia prípadov vyrážky 20,5 % u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu a 13,6 % u žien, ktoré hormonálnu antikoncepciu neužívajú (pozri časť 4.4).

Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy

V štúdií 445-102 bola incidencia maximálnej hladiny kreatínfosfokinázy $> 5 \times \text{ULN}$ 10,4 % u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 5,0 % u pacientov liečených

placebom. Pozorované zvýšenia hladiny kreatínfosfokinázy boli vo všeobecnosti prechodné a asymptomatické a v mnohých prípadoch pacienti predtým cvičili. Žiadny pacient liečený ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom neprerušil liečbu kvôli zvýšeniu hladiny kreatínfosfokinázy.

Zvýšený krvný tlak

V štúdií 445-102 bolo u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom maximálne zvýšenie priemerného systolického krvného tlaku od východiskovej hodnoty 3,5 mmHg a diastolického krvného tlaku 1,9 mmHg (východisková hodnota: 113 mmHg systolický a 69 mmHg diastolický) a u pacientov liečených placebom to bolo 0,9 mmHg pre systolický krvný tlak a 0,5 mmHg pre diastolický krvný tlak (východisková hodnota: 114 mmHg systolický a 70 mmHg diastolický).

Podiel pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, ktorí mali systolický krvný tlak > 140 mmHg aspoň pri dvoch príležitostiach, bol 5,0 %, a podiel pacientov, ktorí mali diastolický krvný tlak > 90 mmHg aspoň pri dvoch príležitostiach, bol 3,0 %. V prípade pacientov liečených placebom to bolo 3,5 % pre systolický krvný tlak a 3,5 % pre diastolický krvný tlak.

Pediatrická populácia

Ivakaftor ako monoterapia

Bezpečnosť ivakaftoru ako monoterapie počas 24 týždňov sa hodnotila u 43 pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 24 mesiacov (7 z nich bolo mladších ako 4 mesiace), u 34 pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov, 61 pacientov vo veku od 6 do menej ako 12 rokov a u 94 pacientov vo veku od 12 do menej ako 18 rokov.

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

Incidencie elevácií transamináz (ALT alebo AST) pozorovaných v štúdiách 770-103, 770-111 a 770-110 (pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov), v štúdií 770-108 (pacienti vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov) a v štúdií 770-124 (pacienti vo veku od 1 mesiaca do menej ako 24 mesiacov) sú opísané v tabuľke 5. V placebom kontrolovaných štúdiách bola incidencia elevácií transamináz podobná u pacientov liečených ivakaftorom (15 %) a placebom (14,6 %). Maximálne zvýšenia hodnôt pečeňových funkčných testov boli vo všeobecnosti vyššie u pediatrických pacientov ako u starších pacientov. Vo všetkých populáciách sa maximálne zvýšenia hodnôt pečeňových funkcií vrátili na východiskové hodnoty po prerušení liečby a takmer vo všetkých prípadoch, kedy bolo podávanie prerušené kvôli zvýšeniu hladín transamináz a následne obnovené, bolo možné dávkovanie ivakaftoru úspešne obnoviť (pozri časť 4.4). Boli pozorované prípady naznačujúce pozitívnu rechallenge (znova sa vyskytujúce zvýšenia hladín transamináz po opätovnom podaní ivakaftoru).

V štúdií 770-108 jeden pacient natrvalo ukončil liečbu ivakaftorom. V štúdií 770-124 mal 1 pacient vo veku 1 mesiac (14,3 %) v kohorte pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 mesiace hodnoty transamináz ALT > 8 × ULN a AST > 3 až ≤ 5 × ULN, čo viedlo k ukončeniu liečby ivakaftorom (opatrenia pri zvýšených hladinách transamináz pozri v časti 4.4).

Tabuľka 5: Elevácie transamináz u pacientov vo veku 1 mesiac až < 12 rokov liečených ivakaftorom v monoterapii

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

Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom

Bezpečnosť tezakaftoru/ivakaftoru v kombinácii s ivakaftorom sa hodnotila u 124 pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov. Dávka 100 mg tezakaftoru/150 mg ivakaftoru a 150 mg ivakaftoru sa v klinických štúdiách u detí vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov s hmotnosťou 30 až < 40 kg neskúmala.

Bezpečnostný profil je u detí a dospievajúcich vo všeobecnosti konzistentný a je tiež konzistentný s profilom u dospelých pacientov.

Počas 24-týždňovej nezaslepanej štúdie fázy 3 u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (štúdia 661-113 časť B, n = 70) bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 × ULN 1,4 %, > 5 × ULN 4,3 % a > 3 × ULN 10,0 %. U žiadneho pacienta liečeného tezakaftorom/ivakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz > 3 × ULN spojené so zvýšením hladiny celkového bilirubínu > 2 × ULN a ani žiaden pacient neukončil liečbu tezakaftorom/ivakaftorom z dôvodu zvýšenia hladín transamináz. U jedného pacienta došlo k prerušeniu liečby kvôli zvýšeným hladinám transamináz, pričom liečba tezakaftorom/ivakaftorom sa následne úspešne obnovila (opatrenia pri zvýšených hladinách transamináz pozri v časti 4.4).

Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

Údaje o bezpečnosti ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru v kombinácii s ivakaftorom v štúdiách 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 a 445-111 sa hodnotili u 228 pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov. Bezpečnostný profil je u pediatrických a dospelých pacientov vo všeobecnosti konzistentný.

Počas štúdie 445-106 u pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 × ULN 0,0 %, > 5 × ULN 1,5 % a > 3 × ULN 10,6 %. U žiadneho pacienta liečeného ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz > 3 × ULN spojené so zvýšením hladiny celkového bilirubínu > 2 × ULN alebo prerušenie liečby z dôvodu zvýšenia hladín transamináz (pozri časť 4.4).

Počas štúdie 445-111 u pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 × ULN 1,3 %, > 5 × ULN 2,7 % a > 3 × ULN 8,0 %. U žiadneho pacienta liečeného ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom sa nevyskytlo

zvýšenie hladín transamináz $> 3 \times \text{ULN}$ spojené so zvýšením hladiny celkového bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$ alebo prerušenie liečby z dôvodu zvýšenia hladín transamináz (pozri časť 4.4).

Vyrážka

Počas štúdie 445-111 u pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov sa u 15 (20,0 %) pacientov vyskytol aspoň 1 prípad vyrážky, u 4 (9,8 %) dievčat a 11 (32,4 %) chlapcov.

Lentikulárna opacita

U jedného pacienta sa vyskytla nežiaduca udalosť vo forme lentikulárnej opacity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Ivakaftor je potenciátor proteínu CFTR, t. j. *in vitro* zvyšuje otváranie kanálu CFTR pre zlepšenie transportu chloridov pri určitých mutáciách vrátkovania (vymenovaných v časti 4.1) so zmenšenou pravdepodobnosťou otvárania kanálu v porovnaní s normálnym CFTR. Ivakaftor tiež zosilňoval pravdepodobnosť otvárania kanálu *R117H-CFTR*, ktorý má súčasne nízku pravdepodobnosť otvárania kanálu (vrátkovanie), aj zníženú amplitúdu kanálového toku (vodivosť). Mutácia *G970R* spôsobuje defektný zostrih exónov, ktorý má za následok malé alebo nulové množstvo proteínu CFTR na bunkovom povrchu; to môže vysvetliť pozorované výsledky u subjektov s touto mutáciou v štúdií 770-111 (pozri Farmakodynamické účinky a Klinická účinnosť a bezpečnosť).

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

Farmakodynamické účinky

Ivakaftor ako monoterapia

V štúdiách 770-102 a 770-103 u pacientov s mutáciou *G551D* jednej alely génu *CFTR* ivakaftor vyvolal rýchle (15 dní), výrazné (priemerná zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni bola -48 mmol/l [95 % IS -51, -45] a -54 mmol/l [95 % IS -62, -47] v uvedenom poradí) a pretrvávajúce (počas 48 týždňov) zníženia koncentrácie chloridov v pote.

V časti 1 štúdie 770-111 u pacientov, ktorí mali mutáciu vrátkovania génu *CFTR* inú ako *G551D*, vyvolala liečba ivakaftorom rýchlu (15 dní) a výraznú priemernú zmenu chloridov v pote oproti

východiskovej hodnote o -49 mmol/l (95 % IS -57, -41) do 8. týždňa liečby. Avšak u pacientov s mutáciou *G970R* génu *CFTR* priemerná (SD) absolútna zmena chloridov v pote v 8. týždni bola -6,25 (6,55) mmol/l. Podobné výsledky ako v časti 1 boli pozorované v časti 2 tejto štúdie. Na vyšetrení v 4. týždni (4 týždne po ukončení podávania ivakaftoru) sa priemerné hodnoty chloridov v pote v každej skupine blížili k hodnotám pred začiatkom liečby.

V štúdií 770-110 u pacientov vo veku 6 rokov a starších s CF a mutáciou *R117H* génu *CFTR* bol rozdiel v liečbe v priemernej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni -24 mmol/l (95 % IS -28, -20). V analýzach podskupín podľa veku bol u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších rozdiel v liečbe -21,87 mmol/l (95 % IS: -26,46; -17,28) a u pacientov vo veku 6 až 11 rokov -27,63 mmol/l (95 % IS: -37,16; -18,10). Do tejto štúdie boli zaradení dvaja pacienti vo veku 12 až 17 rokov.

Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom

V štúdií 661-106 (pacienti homozygotní pre mutáciu *F508del*) bol rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom a placebom v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote oproti východiskovej hodnote v 24. týždni -10,1 mmol/l (95 % IS: -11,4; -8,8).

V štúdií 661-108 (pacienti heterozygotní pre mutáciu *F508del* a druhú mutáciu spojenú s reziduálnou aktivitou CFTR) bol rozdiel v liečbe v priemernej absolútnej zmene chloridov oproti východiskovej hodnote v 8. týždni -9,5 mmol/l (95 % IS: -11,7; -7,3) medzi tezakaftorom/ivakaftorom v kombinácii s ivakaftorom a placebom, a -4,5 mmol/l (95 % IS: -6,7; -2,3) medzi ivakaftorom a placebom.

V štúdií 661-115 (pacienti vo veku 6 až menej ako 12 rokov, ktorí boli homozygotní alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a druhej mutácie spojenej s reziduálnou aktivitou CFTR) bola v rámci liečby v skupine s tezakaftorom/ivakaftorom v 8. týždni priemerná absolútna zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty -12,3 mmol/l (95 % IS: -15,3; -9,3).

Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

V štúdií 445-102 (pacientov s mutáciou *F508del* na jednej alele a mutáciou na druhej alele, ktorá predikuje buď žiadnu tvorbu proteínu CFTR alebo tvorbu proteínu CFTR, ktorý neprenáša chloridové ióny a neodpovedá na ivakaftor a tezakaftor/ivakaftor (mutácia s minimálnou funkciou) *in vitro*) bol rozdiel v liečbe ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom v porovnaní s placebom, čo sa týka priemernej absolútnej zmeny chloridov v pote v 24. týždni od východiskovej hodnoty, -41,8 mmol/l (95 % IS: -44,4; -39,3).

V štúdií 445-103 (pacienti, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del*) bol rozdiel v liečbe ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom v porovnaní s tezakaftorom/ivakaftorom, čo sa týka priemernej absolútnej zmeny chloridov v pote od východiskovej hodnoty v 4. týždni, -45,1 mmol/l (95 % IS: -50,1; -40,1).

V štúdií 445-104 (pacienti, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie na druhej alele s defektom vrátkovania alebo s reziduálnou aktivitou CFTR) bol rozdiel v liečbe ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom v porovnaní s kontrolnou skupinou (skupina s ivakaftorom v monoterapii alebo skupina s tezakaftorom/ivakaftorom v kombinácii s ivakaftorom) v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote v 8. týždni od východiskovej hodnoty -23,1 mmol/l (95 % IS: -26,1; -20,1).

V štúdií 445-106 (pacienti vo veku od 6 do menej ako 12 rokov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou), bola priemerná absolútna zmena chloridov v pote v 24. týždni (n = 60) oproti východiskovej hodnote (n = 62) -60,9 mmol/l (95 % IS: -63,7; -58,2) *. Priemerná absolútna zmena chloridov v pote v 12. týždni (n = 59) bola -58,6 mmol/l (95 % IS: -61,1; -56,1).

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

V štúdií 445-116 (pacienti vo veku od 6 do menej ako 12 rokov, ktorí sú heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou) bol priemer rozdielu liečby pre skupinu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom v kombinácii s ivakaftorom oproti placebo pre absolútnu zmenu chloridu v pote od východiskovej hodnoty do 24. týždňa -51,2 mmol/l (95 % IS: -55,3; -47,1).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ivakaftor ako monoterapia

Štúdie 770-102 a 770-103: štúdie u pacientov s CF s mutáciou vrátkovania G551D

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

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

Štúdia 770-102 hodnotila 161 pacientov vo veku 12 rokov alebo starších; 122 (75,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* druhej alely. Na začiatku štúdie užívali pacienti v placebovej skupine niektoré lieky s vyššou frekvenciou ako v skupine s ivakaftorom. Tieto lieky zahŕňali dornázu alfa (73,1 % oproti 65,1 %), salbutamol (53,8 % oproti 42,2 %), tobramycín (44,9 % oproti 33,7 %) a salmeterol/flutikazón (41,0 % oproti 27,7 %). Na začiatku bol priemerný predpokladaný FEV_1 63,6 % (rozmedzie: 31,6 % až 98,2 %) a priemerný vek 26 rokov (rozmedzie: 12 až 53 rokov).

Štúdia 770-103 hodnotila 52 pacientov vo veku 6 až 11 rokov v čase skrínungu; priemerná (SD) telesná hmotnosť bola 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* druhej alely. Na začiatku bol priemerný predpokladaný FEV_1 84,2 % (rozmedzie: 44,0 % až 133,8 %) a priemerný vek 9 rokov (rozmedzie: 6 až 12 rokov); 8 (30,8 %) pacientov v placebovej skupine a 4 (15,4 %) pacienti v skupine s ivakaftorom mali FEV_1 menej ako 70 % predpokladanej východiskovej hodnoty.

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

Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách bol 10,6 percentuálnych bodov (8,6; 12,6) v štúdií 770-102 a 12,5 percentuálnych bodov (6,6; 18,3) v štúdií 770-103. Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej relatívnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách bol 17,1 % (13,9; 20,2) v štúdií 770-102 a 15,8 % (8,4; 23,2) v štúdií 770-103. Priemerná zmena FEV_1 (l) od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni bola 0,37 l v skupine s ivakaftorom a 0,01 l v placebovej skupine v štúdií 770-102 a 0,30 l v skupine s ivakaftorom a 0,07 l v placebovej skupine v štúdií 770-103. V oboch štúdiách mali zlepšenia FEV_1 rýchly nástup (15 dní) a pretrvávali počas 48 týždňov.

Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách u pacientov vo veku 12 až 17 rokov v štúdií 770-102 bol 11,9 percentuálnych bodov (5,9; 17,9). Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách u pacientov s východiskovou

predpokladanou hodnotou FEV₁ väčšou ako 90 % bol 6,9 percentuálnych bodov (-3,8; 17,6) v štúdiu 770-103.

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

Tabuľka 6: Účinok ivakaftoru na iné koncové ukazovatele účinnosti v štúdiách 770-102 a 770-103

	Štúdia 770-102		Štúdia 770-103	
Koncový ukazovateľ	Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	P hodnota	Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	P hodnota
Priemerná absolútna zmena v skóre CFQ-R^b respiračnej domény oproti východiskovej hodnote (body)^c				
do 24. týždňa	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
do 48. týždňa	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relatívne riziko pľúcnej exacerbácie				
do 24. týždňa	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
do 48. týždňa	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Priemerná absolútna zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote (kg)				
v 24. týždni	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
v 48. týždni	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Priemerná absolútna zmena BMI oproti východiskovej hodnote (kg/m²)				
v 24. týždni	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
v 48. týždni	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v z-skóre				
z-skóre hmotnosti vzhľadom na vek v 48. týždni ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
z-skóre BMI vzhľadom na vek v 48. týždni ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

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

^a Rozdiel v liečbe = účinok ivakaftoru – účinok placeba

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

^c Údaje štúdie 770-102 boli združené z CFO-R pre dospelých/dospievajúcich a CFO-R pre deti vo veku 12 až 13 rokov; údaje štúdie 770-103 boli získané z CFO-R pre deti vo veku 6 až 11 rokov.

^d Hazard ratio do prvej pľúcnej exacerbácie

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

Štúdia 770-111: štúdia u pacientov s CF s mutáciami vrátkovania inými ako G551D

Štúdia 770-111 bola dvojdielna, randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná, skrížená štúdia (časť 1) fázy 3, nasledovaná 16-týždňovým, otvoreným predĺžením (časť 2) na posúdenie účinnosti a bezpečnosti ivakaftoru u pacientov s CF vo veku 6 rokov a starších, ktorí majú mutáciu G970R alebo mutáciu vrátkovania génu CFTR inú ako G551D (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P alebo G1349D).

V časti 1 boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie buď 150 mg ivakaftoru alebo placeba každých 12 hodín spolu s jedlom obsahujúcim tuk 8 týždňov navyše k ich predpísanej terapii CF a prešli na ďalšiu liečbu ďalších 8 týždňov po 4-8 týždňoch obdobia bez lieku. Použitie inhalačného

hypertonického soľného roztoku nebolo povolené. V časti 2 všetci pacienti dostávali ivakaftor ako je uvedené v časti 1, počas ďalších 16 týždňov. Trvanie nepretržitej liečby ivakaftorom bolo 24 týždňov u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie časti 1 placebo/ivakaftor a 16 týždňov u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie časti 1 ivakaftor/placebo.

Bolo zaradených tridsaťdeväť pacientov (priemerný vek 23 rokov) s východiskovou hodnotou predpokladaného $FEV_1 \geq 40\%$ (priemerný predpokladaný FEV_1 78 % [rozmedzie: 43 % až 119 %]). 62 % z nich (24/39) nieslo mutáciu *F508del* génu *CFTR* v druhej alele. Do časti 2 pokračovalo celkom 36 pacientov (18 na každú liečebnú sekvenciu).

V časti 1 štúdie 770-111 bolo priemerné percento predpokladaného FEV_1 na začiatku liečby u pacientov liečených placebom 79,3 %, kým u pacientov liečených ivakaftorom bola táto hodnota 76,4 %. Priemerné celkové po-východiskové hodnoty boli 76,0 % resp. 83,7 %. Priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV_1 (primárny koncový ukazovateľ) od východiskovej hodnoty do 8. týždňa v percentách bola 7,5 % v období ivakaftoru a -3,2 % v období placeba. Zistený rozdiel liečby (95 % IS) medzi ivakaftorom a placebom bol 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Vplyv ivakaftoru na celkovú populáciu štúdie 770-111 (vrátane sekundárnych koncových ukazovateľov absolútnej zmeny v BMI v 8. týždni liečby a absolútnej zmeny skóre respiračnej domény CFQ-R do 8. týždňa liečby) a individuálnej mutácie (absolútna zmena chloridov v pote a v percentách predpokladaného FEV_1 v 8. týždni) je uvedený v tabuľke 7. Na základe klinickej (percento predpokladaného FEV_1) a farmakodynamickej (chloridy v pote) odpovede na ivakaftor účinnosť u pacientov s mutáciou *G970R* nemohla byť stanovená.

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

Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV ₁	BMI (kg/m ²)	CFQ- R skóre respiračnej domény (body)
do 8. týždňa	v 8. týždni	do 8. týždňa
Všetci pacienti (N=39) Výsledky uvedené ako priemerná (95 % IS) zmena oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených ivakaftorom vs. liečených placebom:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5;14,7)
Pacienti zoskupení podľa typov mutácie (n) Výsledky uvedené ako priemerná (minimálna, maximálna) zmena oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených ivakaftorom v 8. týždni*:		
Mutácia (n)	Absolútna zmena chloridov v pote (mmol/l)	Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV ₁ (percentuálne body)
	v 8. týždni	v 8. týždni
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71, -54)	5 (-3, 13)

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

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

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

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

V časti 2 štúdie 770-111, priemer (SD) absolútnej zmeny v percentách predpokladaného FEV₁ po 16 týždňoch (u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie ivakaftor/placebo v časti 1) kontinuálnej liečby ivakaftorom bol 10,4 % (13,2 %). Na nasledujúcom vyšetrení, 4 týždne po skončení podávania ivakaftoru, stredná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ z časti 2 v 16. týždni bola 5,9 % (9,4 %). U pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie placebo/ivakaftor v časti 1 došlo k ďalšej zmene priemeru (SD) v percentách 3,3 % (9,9 %) predpokladaného FEV₁ po ďalších 16 týždňoch liečby ivakaftorom. Na nasledujúcom vyšetrení, 4 týždne po skončení podávania ivakaftoru, stredná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ z časti 2 v 16. týždni bola -7,4 % (5,5 %).

Štúdia 770-104: štúdia u pacientov s CF s mutáciou *F508del* génu *CFTR*

Štúdia 770-104 (časť A) bola 16-týždňová, 4:1 randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrovaná štúdia fázy 2 s paralelnou skupinou s ivakaftorom (150 mg každých 12 hodín) u 140 pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších, ktorí boli homozygotní pre mutáciu *F508del* génu *CFTR* a ktorí mali predpokladaný FEV₁ ≥ 40 %.

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

Štúdia 770-105: otvorené predĺženie štúdie

V štúdiu 770-105 sa pacienti, ktorí riadne ukončili liečbu v štúdiách 770-102 a 770-103 placebom, nastavili na liečbu ivakaftorom, zatiaľ čo pacienti liečení v štúdiu 1 a 2 ivakaftorom pokračovali v tejto liečbe počas minimálne 96 týždňov, t.j. dĺžka liečby ivakaftorom bola najmenej 96 týždňov u pacientov v skupine placebo/ivakaftor a najmenej 144 týždňov u pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor.

Stoštyridsaťštyri (144) pacientov zo štúdie 770-102 bolo zaradených do štúdie 770-105, 67 do skupiny placebo/ivakaftor a 77 do skupiny ivakaftor/ivakaftor. Štyridsaťosem (48) pacientov zo štúdie 770-103 bolo zaradených do štúdie 770-105, 22 do skupiny placebo/ivakaftor a 26 do skupiny ivakaftor/ivakaftor.

Tabuľka 8 ukazuje výsledok priemernej (SD) absolútnej zmeny v percentách predpokladaného FEV₁ pre obe skupiny pacientov. Pre pacientov v skupine placebo/ivakaftor je východiskové percento predpokladaného FEV₁ ako v štúdiu 770-105, kým pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor je východisková hodnota ako v štúdiu 770-102 a 770-103.

Tabuľka 8: Vplyv ivakaftoru na predpokladanú hodnotu FEV₁ vyjadrenú v percentách v štúdiu 770-105

Pôvodná skupina a liečebná skupina	Dĺžka liečby ivakaftorom (týždne)	Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV ₁ (percentuálne body) od východiskovej hodnoty	
		N	Priemerná (SD)
Štúdia 770-102			
Ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Štúdia 770-103			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

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

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

Keď je priemerná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ porovnávaná s východiskovou hodnotou zo štúdie 770-105 pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor (n = 72) zaradených zo štúdie 770-102, priemerná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ bola 0,0 % (9,05), kým pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor (n = 25) zaradených zo štúdie 770-103 bola táto hodnota 0,6 % (9,1). To poukazuje na to, že pacienti v skupine ivakaftor/ivakaftor si udržali zlepšenie pozorované v 48. týždni počiatočnej štúdie (0. deň až 48. týždeň) v percentách predpokladaného FEV₁ až do 144. týždňa. K žiadnemu ďalšiemu zlepšeniu v štúdiu 770-105 nedošlo (počas 48. týždňa až 144. týždňa).

Pre pacientov v skupine placebo/ivakaftor zo štúdie 770-102, bola ročná miera pľúcnej exacerbácie vyššia v počiatočnej štúdiu, kedy pacienti užívali placebo (1,34 prípadov/rok) ako počas následnej štúdie 770-105, kedy boli pacienti prestavení na ivakaftor (0,48 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa, a 0,67 prípadov/rok počas 48. až 96. týždňa). Pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor zo štúdie 770-102, bola ročná miera pľúcnej exacerbácie 0,57 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa, kedy pacienti užívali ivakaftor. Keď boli pacienti zaradení do štúdie 770-105, ročná miera pľúcnej

exacerbácie bola 0,91 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa a 0,77 prípadov/rok počas 48. až 96. týždňa.

Pre pacientov zaradených zo štúdie 770-103 bol počet prípadov celkovo nízky.

Štúdia 770-110: štúdia u pacientov s CF s mutáciou R117H génu CFTR

V štúdiu 770-110 sa hodnotilo 69 pacientov vo veku 6 rokov alebo starších; 53 (76,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* na druhej alele. Potvrdené poly-T varianty *R117H* boli *5T* u 38 pacientov a *7T* u 16 pacientov. Východiskový priemerný predpokladaný FEV₁ bol 73 % (rozsah: 32,5 % až 105,5 %) a priemerný vek bol 31 rokov (rozsah: 6 až 68 rokov). Priemerná absolútna zmena od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách predpokladaného FEV₁ (primárny koncový ukazovateľ účinnosti) bol 2,57 percentuálnych bodov v skupine s ivakaftorom a 0,46 percentuálnych bodov v placebovej skupine. Odhadovaný rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo bol 2,1 percentuálnych bodov (95 % IS: -1,1; 5,4).

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

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

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

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

Účinnosť a bezpečnosť ivakaftoru v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších bola hodnotená v dvoch klinických štúdiách; 24-týždňovej, randomizovanej, dvojito- zaslepenej, placebo kontrolovanej klinickej štúdiu s 504 pacientmi, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* (štúdia 661-106); a randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebo kontrolovanej a ivakaftorom kontrolovanej, 8-týždňovej skríženej štúdiu rozdelenú na 2 obdobia a 3 liečby s 244 pacientmi, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a niesli druhú mutáciu spojenú s reziduálnou aktivitou CFTR (štúdia 661-108). Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť kombinovaného režimu sa tiež hodnotila v oboch populáciách pacientov v otvorenom, pokračovacom, dlhodobom predĺžení štúdie trvajúcom 96 týždňov (štúdia 661-110). Ďalšie údaje nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku tezakaftor/ivakaftor.

Účinnosť a bezpečnosť ivakaftoru v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elixakaftorom u pacientov vo veku 12 rokov a starších bola preukázaná v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdiách fázy 3 (pacienti, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou na druhej alele, n=403) a v štúdiu s aktívnym komparátorom (pacienti, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del*, n=107 alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo mutácie s poruchou vrátkovania alebo mutácie s reziduálnou CFTR aktivitou na druhej alele, n=258), v trvaní 24 (štúdia 445-102), 4 (štúdia 445-103) a 8 týždňov (štúdia

445-104), v uvedenom poradí. Pacienti zo všetkých štúdií boli spôsobilí prestúpiť do otvorených, dlhodobých pokračovacích štúdií (štúdia 445-105 alebo štúdia 445-110). Ďalšie údaje pozri v súhrne charakteristických vlastností kombinácie ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

Pediatrická populácia

Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov vo veku 6 až menej ako 12 rokov (priemerný vek 8,6 roka) sa hodnotili v 8-týždňovom, v dvojito zaslepenom klinickom skúšaní fázy 3 (štúdia 661-115) so 67 pacientmi, ktorí boli randomizovaní v pomere 4:1 na ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo do zaslepenej skupiny. Štyridsaťdva pacientov boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* (F/F) a 12 boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a druhej mutácie spojenej s reziduálnou aktivitou CFTR (F/RF). Pacienti boli spôsobilí vstúpiť do otvorenej, pokračovacej štúdie v trvaní 96 týždňov (časť A štúdie 661-116). Dodatočné údaje pozri v Súhrne charakteristických vlastností lieku tezakaftor/ivakaftor.

Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

Farmakokinetika a bezpečnosť u pacientov vo veku od 6 do menej ako 12 rokov ($n = 66$) a u pacientov od 2 do menej ako 6 rokov ($n = 75$), ktorí mali najmenej jednu mutáciu *F508del* boli hodnotené v dvoch 24-týždňových, otvorených štúdiách (štúdia 445-106 a štúdia 445-116). Ďalšie údaje nájdete v súhrne charakteristických vlastností kombinácie ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 150 mg zdravým dobrovoľníkom po jedle boli priemerné hodnoty ($\pm$ SD) AUC a $C_{\max}$ 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$, v uvedenom poradí. Po podaní dávky každých 12 hodín sa plazmatické koncentrácie ivakaftoru v rovnovážnom stave dosiahli na 3. až 5. deň s pomerom akumulácie pohybujúcim sa od 2,2 do 2,9.

Absorpcia

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej dávke 150 mg ivakaftoru dospelé osoby so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 až 9) mali podobné $C_{\max}$ ivakaftoru (priemer [$\pm$ SD] 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$), avšak približne 2-násobné zvýšenie $\text{AUC}_{0-\infty}$ ivakaftoru (priemer [$\pm$ SD] 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) v porovnaní so zdravými demograficky zodpovedajúcimi jedincami. Simulácie predpokladanej expozície ivakaftoru v rovnovážnom stave preukázali, že pri znížení dávky zo 150 mg každých 12 hodín na 150 mg jedenkrát denne sú hodnoty $C_{\min}$ v rovnovážnom stave u dospelých so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene porovnateľné ako u dospelých bez poruchy funkcie pečene pri dávke 150 mg každých 12 hodín.

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

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

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili farmakokinetické štúdie s ivakaftorom. Vo farmakokinetickej štúdii u ľudí s ivakaftorom v monoterapii sa zistila minimálna eliminácia ivakaftoru

a jeho metabolitov v moči (len 6,6 % celkovej rádioaktivity sa vylúčilo v moči). Ivakaftor sa len v zanedbateľnom množstve vylučoval močom v nezmenenej forme (menej ako 0,01 % po jednorazovej perorálnej dávke 500 mg).

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

Rasa

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

Pohlavie

Farmakokinetické parametre ivakaftoru sú podobné u mužov a žien.

Starší ľudia

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

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

Pediatrická populácia

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

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

Veková skupina	Dávka	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (µg·h/ml)
1 mesiac až menej ako 2 mesiace (≥ 3 kg)*	13,4 mg každých 24 h	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
2 mesiace až menej ako 4 mesiace (≥ 3 kg)*	13,4 mg každých 12 h	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
4 mesiace až menej ako 6 mesiacov (≥ 5 kg)*	25 mg každých 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov ((≥ 5 kg až < 7 kg) [‡]	25 mg každých 12 h	0,336	5,41
6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov (7 kg až < 14 kg)	50 mg každých 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov (7 kg až < 14 kg)	50 mg každých 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2 až 5 rokov (< 14 kg)	50 mg každých 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2 až 5 rokov (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6 až 11 rokov [§] (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6 až 11 rokov [§] (≥ 25 kg)	150 mg každých 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)

Veková skupina	Dávka	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (µg·h/ml)
12 až 17 rokov	150 mg každých 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Dospelí (≥ 18 rokov)	150 mg každých 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Pacienti vo veku 1 mesiac až menej ako 6 mesiacov mali gestačný vek ≥ 37 týždňov.

† Expozície pre vek 1 mesiac až menej ako 4 mesiace boli predikované na základe simulácií z FK modelov založených na fyziológii zahŕňajúcich údaje z danej vekovej skupiny.

‡ Hodnoty vychádzajú z údajov od jedného pacienta; smerodajná odchýlka sa neuvádza.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Gravidita a fertilita

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

Peri- a postnatálny vývoj

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

Štúdie na mláďatách

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

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

Filmový obal tablety

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

Atramentová potlač

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety

Dostupné sú nasledovné veľkosti balenia:

- Balenie s puzdrami na blistre obsahujúce 28 filmom obalených tabliet

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety

Dostupné sú nasledovné veľkosti balenia:

- Balenie s puzdrami na blistre obsahujúce 28 filmom obalených tabliet

- Blistrové balenie obsahujúce 56 filmom obalených tabliet
- Flaša obsahujúca 56 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. júla 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku
Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku
Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku
Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku
Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 13,4 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 19,7 mg monohydrátu laktózy.

Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 36,6 mg monohydrátu laktózy.

Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 73,2 mg monohydrátu laktózy.

Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku

Každé vrecko obsahuje 59,5 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 87,3 mg monohydrátu laktózy.

Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku

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

Pomocná látka so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje 109,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát vo vrecku (granulát)

Biely až takmer biely granulát s priemerom približne 2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kalydeco granulát je indikovaný:

- ako monoterapia na liečbu dojčiat vo veku najmenej 1 mesiac, batoliat a detí s hmotnosťou 3 kg až menej ako 25 kg s cystickou fibrózou (*cystic fibrosis*, CF), ktoré majú mutáciu *R117H* génu *CFTR* alebo jednu z nasledujúcich mutácií vrátkovania (trieda III) génu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R* (pozri časti 4.4 a 5.1).
- v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom na liečbu cystickej fibrózy (CF) u pediatrických pacientov vo veku 2 až menej ako 6 rokov, ktorí majú najmenej jednu mutáciu *F508del* génu *CFTR* (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie

Vek	Hmotnosť	Ranná dávka	Večerná dávka
Ivakaftor ako monoterapia			
1 mesiac až menej ako 2 mesiace	≥ 3 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 13,4 mg	Bez večernej dávky
2 mesiace až menej ako 4 mesiace	≥ 3 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 13,4 mg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 13,4 mg
4 mesiace až menej ako 6 mesiacov	≥ 5 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 25 mg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 25 mg
6 mesiacov a starší	≥ 5 kg až < 7 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 25 mg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 25 mg
	≥ 7 kg až < 14 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 50 mg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 50 mg
	≥ 14 kg až < 25 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg
	≥ 25 kg	Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre Kalydeco tablety pre ďalšie informácie	

Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom			
2 roky až menej ako 6 rokov	10 kg až < 14 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 60 mg/tezakaftoru 40 mg/elexakaftoru 80 mg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 59,5 mg
	≥ 14 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg

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

Vynechaná dávka

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

Pacienti, ktorí užívajú Kalydeco v kombinovanom režime, majú byť poučení, aby naraz neužili viac ako jednu dávku ktoréhokoľvek lieku.

Súbežné používanie inhibítorov CYP3A

Počas súbežného podávania so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A sa má dávka ivakaftoru upraviť tak, ako je podrobne uvedené v tabuľke 2 (pozri časti 4.4 a 4.5).

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

Vek/hmotnosť	Stredne silné inhibítory CYP3A	Silné inhibítory CYP3A
Ivakaftor ako monoterapia		
1 mesiac až menej ako 6 mesiacov	Použitie sa neodporúča.	Použitie sa neodporúča.
6 mesiacov a starší, ≥ 5 kg až < 7 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 25 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 25 mg dvakrát týždenne. Bez večernej dávky ivakaftoru.
6 mesiacov a starší, ≥ 7 kg až < 14 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 50 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 50 mg dvakrát týždenne. Bez večernej dávky ivakaftoru.
6 mesiacov a starší, ≥ 14 kg až < 25 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg dvakrát týždenne. Bez večernej dávky ivakaftoru.
Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom		
2 roky až menej ako 6 rokov, 10 kg až < 14 kg	Každý deň striedajte: - Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 60 mg/tezakaftoru 40 mg/elexakaftoru 80 mg prvý deň ráno - Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 59,5 mg ďalší deň ráno Bez večernej dávky ivakaftoru.	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 60 mg/tezakaftoru 40 mg/elexakaftoru 80 mg dvakrát týždenne s odstupom približne 3 až 4 dni. Bez večernej dávky ivakaftoru.

Vek/ hmotnosť	Stredne silné inhibítory CYP3A	Silné inhibítory CYP3A
2 roky až menej ako 6 rokov, ≥ 14 kg	Každý deň sriedajte: - Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg prvý deň ráno - Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg ďalší deň ráno Bez večernej dávky ivakaftoru.	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg dvakrát týždenne s odstupom približne 3 až 4 dni. Bez večernej dávky ivakaftoru.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

U pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) nie je potrebná žiadna úprava dávky. Liečba ivakaftorom sa neodporúča u pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 6 mesiacov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) sa má dávka ivakaftoru upraviť tak, ako je podrobne uvedené v tabuľke 3 (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

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

Vek/ hmotnosť	Stredne ťažká (Childova-Pughova trieda B)	Ťažká (Childova-Pughova trieda C)
Ivakaftor ako monoterapia		
1 mesiac až menej ako 6 mesiacov	Použitie sa neodporúča.	Použitie sa neodporúča.
6 mesiacov a starší, ≥ 5 kg až < 7 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 25 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Použitie sa neodporúča , pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, jedno vrečko granulátu ivakaftoru 25 mg jedenkrát denne alebo menej často, podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky ivakaftoru.

6 mesiacov a starší, ≥ 7 kg až < 14 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 50 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Použitie sa neodporúča , pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, jedno vrečko granulátu ivakaftoru 50 mg jedenkrát denne alebo menej často, podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky ivakaftoru.
6 mesiacov a starší, ≥ 14 kg až < 25 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Použitie sa neodporúča , pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg jedenkrát denne alebo menej často, podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky ivakaftoru.
Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom		
2 roky až menej ako 6 rokov, 10 kg až < 14 kg	Použitie sa neodporúča , pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, dávka sa má upraviť nasledovne: • 1. – 3. deň: jedno vrečko granulátu ivakaftoru 60 mg/tezakaftoru 40 mg/elexakaftoru 80 mg každý deň • 4. deň: bez dávky • 5. – 6. deň: jedno vrečko granulátu ivakaftoru 60 mg/tezakaftoru 40 mg/elexakaftoru 80 mg každý deň • 7. deň: bez dávky Dávkovaciú schému uvedenú vyššie opakujte každý týždeň. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Nemá sa používať.

2 roky až menej ako 6 rokov, ≥ 14 kg	Použitie sa neodporúča, pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, dávka sa má upraviť nasledovne: • 1. – 3. deň: Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg každý deň • 4. deň: bez dávky • 5. – 6. deň: Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg každý deň • 7. deň: bez dávky Dávkovaciú schému uvedenú vyššie opakujte každý týždeň. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Nemá sa používať.
--------------------------------------	---	-------------------

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ivakaftoru ako monoterapie neboli stanovené u detí mladších ako 1 mesiac alebo u detí mladších ako 6 mesiacov, ktoré sa narodili predčasne (gestačný vek menej ako 37 týždňov), ani v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom u detí mladších ako 2 roky. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Každé vrečko je len na jedno použitie.

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Do štúdií 770-102, 770-103, 770-111 a 770-108 boli zaradení len pacienti s CF, ktorí mali mutáciu vrátkovania (trieda III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R* alebo mutáciu *G970R* minimálne jednej alely génu *CFTR* (pozri časť 5.1).

Menej dôkazov pozitívneho účinku sa v štúdií 770-110 preukázalo u pacientov s mutáciou *R117H-7T* spojenou s menej závažným ochorením (pozri časť 5.1).

V štúdií 770-111 boli zahrnutí štyria pacienti s mutáciou *G970R*. U troch zo štyroch pacientov bola zmena v teste koncentrácie chloridov v pote < 5 mmol/l a táto skupina nepreukázala klinicky relevantné zlepšenie FEV₁ po 8 týždňoch liečby. Klinickú účinnosť u pacientov s mutáciou *G970R* génu *CFTR* nebolo možné stanoviť (pozri časť 5.1).

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

Zvýšené hladiny transamináz a poškodenie pečene

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

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

Porucha funkcie pečene

Používanie ivakaftoru ako monoterapie sa neodporúča u pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 6 mesiacov s akýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene. Použitie ivakaftoru ako monoterapie sa neodporúča u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s hmotnosťou nižšou ako 25 kg a s ťažkou poruchou funkcie pečene, pokiaľ očakávané prínosy liečby neprevýšia riziká. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene sa nemajú liečiť ivakaftorom v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom (pozri tabuľku 3 v časti 4.2 a časti 4.8 a 5.2).

Pacientom so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa používanie ivakaftoru v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom neodporúča. Liečba sa má zvážiť jedine pri jednoznačnej zdravotnej potrebe a keď očakávané prínosy prevážia riziká. Ak sa použije, má sa používať s opatrnosťou v zníženej dávke (pozri tabuľku 3 v časti 4.2 a časti 4.8 a 5.2).

Depresia

U pacientov liečených ivakaftorom, najmä v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, bola hlásená depresia (vrátane samovražedných myšlienok a pokusu o samovraždu), ktorá sa zvyčajne vyskytla do troch mesiacov od začiatku liečby a u pacientov s psychiatrickými poruchami v anamnéze. V niektorých prípadoch sa po znížení dávky alebo prerušení liečby pozorovalo zlepšenie príznakov. Pacienti (a opatrovatelia) majú byť upozornení na nutnosť sledovať výskyt depresívnej nálady, samovražedných myšlienok alebo nezvyčajných zmien správania a v prípade prítomnosti týchto príznakov okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Porucha funkcie obličiek

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

Pacienti po transplantácii orgánov

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

Prípady vyrážky

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

Liekové interakcie

Induktory CYP3A

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

Inhibítory CYP3A

Expozícia ivakaftoru je pri súbežnom podávaní silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A zvýšená. Dávka ivakaftoru sa musí upraviť pri súbežnom používaní so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.5). Liečba ivakaftorom v monoterapii sa neodporúča u pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 6 mesiacov užívajúcich silné alebo stredne silné inhibítory CYP3A.

Pediatrická populácia

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

Pomocné látky so známym účinkom

Laktóza

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Lieky ovplyvňujúce farmakokinetiku ivakaftoru:

Induktory CYP3A

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

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

Inhibítory CYP3A

Ivakaftor je citlivý substrát CYP3A. Súbežné podávanie s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo expozíciu ivakaftoru (meranú ako plocha pod krivkou [AUC]) 8,5-násobne a zvýšilo expozíciu M1 v menšej miere ako expozíciu ivakaftoru. Súbežné podávanie s flukonazolom, stredne silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo expozíciu ivakaftoru 3-násobne a zvýšilo expozíciu M1 v menšej miere ako expozíciu ivakaftoru.

Pre súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A, ako je ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycín a klaritromycín, ako aj pre súbežné podávanie so stredne silnými inhibítormi CYP3A, ako je flukonazol, erytromycín a verapamil, sa odporúča zníženie dávky ivakaftoru. U pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 6 mesiacov sa liečba ivakaftorom v monoterapii pri súbežnom používaní so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A neodporúča (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.4).

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

Potenciál ivakaftoru reagovať s transportérmi

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

Ciprofloxacín

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

Lieky ovplyvňované ivakaftorom

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

Substráty CYP2C9

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

Digoxín a iné substráty P-gp

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

Substráty CYP3A

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

Hormonálna antikoncepcia

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

Obmedzené údaje poukazujú na to, že sa ivakaftor vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu ivakaftorom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

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

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

Závažné nežiaduce reakcie zahŕňali bolesť brucha (0,9 %) a zvýšenie hladín transamináz (1,8 %) u pacientov liečených ivakaftorom, zatiaľ čo závažné nežiaduce reakcie vyrážky boli hlásené u 1,5 % pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí boli liečení kombinovaným režimom ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

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

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie

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

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

† Poškodenie pečene (zvýšenie hladín ALT, AST a celkového bilirubínu) hlásené z údajov po uvedení lieku na trh pre ivakaftor v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom. Zahrnuté je aj zlyhanie pečene

vedúce k transplantácii u pacienta s už existujúcou cirhózou a portálnou hypertenziou. Frekvencia sa nedá z dostupných údajov odhadnúť.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenia hladín transamináz

Počas 48 týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdií 770-102 a 770-103 u pacientov vo veku 6 rokov a starších bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 , > 5 alebo $> 3 \times \text{ULN}$ 3,7 %, 3,7 % a 8,3 % u pacientov liečených ivakaftorom a 1,0 %, 1,9 % a 8,7 % u pacientov liečených placebom, v uvedenom poradí. Dvaja pacienti, jeden na placebo a jeden na ivakaftore, natrvalo ukončili liečbu z dôvodu zvýšených hladín transamináz, v oboch prípadoch boli $> 8 \times \text{ULN}$. U žiadneho pacienta liečeného ivakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz $> 3 \times \text{ULN}$ súvisiace so zvýšeným celkovým bilirubínom $> 1,5 \times \text{ULN}$. U pacientov liečených ivakaftorom väčšina zvýšení hladín transamináz až do $5 \times \text{ULN}$ ustúpila bez prerušenia liečby. U väčšiny pacientov bolo podávanie ivakaftoru prerušené pri zvýšení hladín transamináz $> 5 \times \text{ULN}$. Vo všetkých prípadoch, pri ktorých bolo podávanie prerušené kvôli zvýšeným hladinám transamináz a následne obnovené, bolo možné dávkovanie ivakaftoru úspešne obnoviť (pozri časť 4.4).

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

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

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady ukončenia liečby kvôli zvýšeným hladinám aminotransferáz pri liečbe ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom (pozri časť 4.4).

Prípady vyrážky

V štúdií 445-102 bola incidencia prípadov vyrážky (napr. vyrážka, pruritická vyrážka) 10,9 % u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 6,5 % u pacientov liečených placebom. Prípady vyrážky boli vo všeobecnosti mierne až stredne závažné. Incidencia prípadov vyrážky podľa pohlavia pacientov bola 5,8 % u mužov a 16,3 % u žien u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 4,8 % u mužov a 8,3 % u žien u pacientov liečených placebom. U pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom bola incidencia prípadov vyrážky 20,5 % u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu a 13,6 % u žien, ktoré hormonálnu antikoncepciu neužívajú (pozri časť 4.4).

Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy

V štúdií 445-102 bola incidencia maximálnej hladiny kreatínfosfokinázy $> 5 \times \text{ULN}$ 10,4 % u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 5,0 % u pacientov liečených placebom. Pozorované zvýšenia hladiny kreatínfosfokinázy boli vo všeobecnosti prechodné a asymptomatické a v mnohých prípadoch pacienti predtým cvičili. Žiadny pacient liečený ivakaftorom/tezakaftorom/lexakaftorom neprerušil liečbu kvôli zvýšeniu hladiny kreatínfosfokinázy.

Zvýšený krvný tlak

V štúdiu 445-102 bolo u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom maximálne zvýšenie priemerného systolického krvného tlaku od východiskovej hodnoty 3,5 mmHg a diastolického krvného tlaku 1,9 mmHg (východisková hodnota: 113 mmHg systolický a 69 mmHg diastolický) a u pacientov liečených placebom to bolo 0,9 mmHg pre systolický krvný tlak a 0,5 mmHg pre diastolický krvný tlak (východisková hodnota: 114 mmHg systolický a 70 mmHg diastolický).

Podiel pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, ktorí mali systolický krvný tlak > 140 mmHg aspoň pri dvoch príležitostiach, bol 5,0 %, a podiel pacientov, ktorí mali diastolický krvný tlak > 90 mmHg aspoň pri dvoch príležitostiach, bol 3,0 %. V prípade pacientov liečených placebom to bolo 3,5 % pre systolický krvný tlak a 3,5 % pre diastolický krvný tlak.

Pediatrická populácia

Ivakaftor ako monoterapia

Bezpečnosť ivakaftoru ako monoterapie počas 24 týždňov sa hodnotila u 43 pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 24 mesiacov (7 z nich bolo mladších ako 4 mesiace), u 34 pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov, 61 pacientov vo veku od 6 do menej ako 12 rokov a u 94 pacientov vo veku od 12 do menej ako 18 rokov.

Bezpečnostný profil je vo všeobecnosti konzistentný medzi pediatrickými pacientmi vo veku 1 mesiac a staršími a je tiež konzistentný s dospelými pacientmi.

Incidencie elevácií transamináz (ALT alebo AST) pozorovaných v štúdiách 770-103, 770-111 a 770-110 (pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov), v štúdiu 770-108 (pacienti vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov) a v štúdiu 770-124 (pacienti vo veku od 1 mesiaca do menej ako 24 mesiacov) sú opísané v tabuľke 5. V placebom kontrolovaných štúdiách bola incidencia elevácií transamináz podobná u pacientov liečených ivakaftorom (15 %) a placebom (14,6 %). Maximálne zvýšenia hodnôt pečeňových funkčných testov boli vo všeobecnosti vyššie u pediatrických pacientov ako u starších pacientov. Vo všetkých populáciách sa maximálne zvýšenia hodnôt pečeňových funkcií vrátili na východiskové hodnoty po prerušení liečby a takmer vo všetkých prípadoch, kedy bolo podávanie prerušené kvôli zvýšeniu hladín transamináz a následne obnovené, bolo možné dávkovanie ivakaftoru úspešne obnoviť (pozri časť 4.4). Boli pozorované prípady naznačujúce pozitívnu rechallenge (znova sa vyskytujúce zvýšenia hladín transamináz po opätovnom podaní ivakaftoru).

V štúdiu 770-108 jeden pacient natrvalo ukončil liečbu ivakaftorom. V štúdiu 770-124 mal 1 pacient vo veku 1 mesiac (14,3 %) v kohorte pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 mesiace hodnoty transamináz ALT > 8 × ULN a AST > 3 až ≤ 5 × ULN, čo viedlo k ukončeniu liečby ivakaftorom (opatrenia pri zvýšených hladinách transamináz pozri v časti 4.4).

Tabuľka 5: Elevácie transamináz u pacientov vo veku 1 mesiac až < 12 rokov liečených ivakaftorom v monoterapii

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

Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom

Bezpečnosť tezakaftoru/ivakaftoru v kombinácii s ivakaftorom sa hodnotila u 124 pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov. Dávka 100 mg tezakaftoru/150 mg ivakaftoru a 150 mg ivakaftoru sa v klinických štúdiách u detí vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov s hmotnosťou 30 až < 40 kg neskúmala.

Bezpečnostný profil je u detí a dospievajúcich vo všeobecnosti konzistentný a je tiež konzistentný s profilom u dospelých pacientov.

Počas 24-týždňovej nezaslepanej štúdie fázy 3 u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (štúdia 661 113 časť B, n = 70) bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 × ULN 1,4 %, > 5 × ULN 4,3 % a > 3 × ULN 10,0 %. U žiadneho pacienta liečeného tezakaftorom/ivakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz > 3 × ULN spojené so zvýšením hladiny celkového bilirubínu > 2 × ULN a ani žiaden pacient neukončil liečbu tezakaftorom/ivakaftorom z dôvodu zvýšenia hladín transamináz. U jedného pacienta došlo k prerušeniu liečby kvôli zvýšeným hladinám transamináz, pričom liečba tezakaftorom/ivakaftorom sa následne úspešne obnovila (opatrenia pri zvýšených hladinách transamináz pozri v časti 4.4).

Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

Údaje o bezpečnosti ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru v kombinácii s ivakaftorom v štúdiách 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 a 445-111 sa hodnotili u 228 pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov. Bezpečnostný profil je u pediatrických a dospelých pacientov vo všeobecnosti konzistentný.

Počas štúdie 445-106 u pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 × ULN 0,0 %, > 5 × ULN 1,5 % a > 3 × ULN 10,6 %. U žiadneho pacienta liečeného ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz > 3 × ULN spojené so zvýšením hladiny celkového bilirubínu > 2 × ULN alebo prerušenie liečby z dôvodu zvýšenia hladín transamináz (pozri časť 4.4).

Počas štúdie 445-111 u pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 × ULN 1,3 %, > 5 × ULN 2,7 % a > 3 × ULN 8,0 %. U žiadneho pacienta liečeného ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz > 3 × ULN spojené so zvýšením hladiny celkového bilirubínu > 2 × ULN alebo prerušenie liečby z dôvodu zvýšenia hladín transamináz (pozri časť 4.4).

Vyrážka

Počas štúdie 445-111 u pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov sa u 15 (20,0 %) pacientov vyskytol aspoň 1 prípad vyrážky, u 4 (9,8 %) dievčat a 11 (32,4 %) chlapcov.

Lentikulárna opacita

U jedného pacienta sa vyskytla nežiaduca udalosť vo forme lentikulárnej opacity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Ivakaftor je potenciátor proteínu CFTR, t.j. *in vitro* zvyšuje otváranie kanálu CFTR pre zlepšenie transportu chloridov pri určitých mutáciách vrátkovania (vymenovaných v časti 4.1) so zmenšenou pravdepodobnosťou otvárania kanálu v porovnaní s normálnym CFTR. Ivakaftor tiež zosilňoval pravdepodobnosť otvárania kanálu R117H-CFTR, ktorý má súčasne nízku pravdepodobnosť otvárania kanálu (vrátkovanie), aj zníženú amplitúdu kanálového toku (vodivosť). Mutácia G970R spôsobuje defektný zostrih exónov, ktorý má za následok malé alebo nulové množstvo proteínu CFTR na bunkovom povrchu; to môže vysvetliť pozorované výsledky u subjektov s touto mutáciou v štúdií 770-111 (pozri Farmakodynamické účinky a Klinická účinnosť a bezpečnosť).

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

Farmakodynamické účinky

Ivakaftor ako monoterapia

V štúdiách 770-102 a 770-103 u pacientov s mutáciou G551D jednej alely génu CFTR ivakaftor vyvolal rýchle (15 dní), výrazné (priemerná zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni bola -48 mmol/l [95 % IS -51, -45] a -54 mmol/l [95 % IS -62, -47] v uvedenom poradí) a pretrvávajúce (počas 48 týždňov) zníženia koncentrácie chloridov v pote.

V časti 1 štúdie 770-111 u pacientov, ktorí mali mutáciu vrátkovania génu CFTR inú ako G551D, vyvolala liečba ivakaftorom rýchlu (15 dní) a výraznú priemernú zmenu chloridov v pote oproti východiskovej hodnote o -49 mmol/l (95 % IS -57, -41) do 8. týždňa liečby. Avšak u pacientov s mutáciou G970R génu CFTR priemerná (SD) absolútna zmena chloridov v pote v 8. týždni bola -6,25 (6,55) mmol/l. Podobné výsledky ako v časti 1 boli pozorované v časti 2 tejto štúdie. Na vyšetrení v 4. týždni (4 týždne po ukončení podávania ivakaftoru) sa priemerné hodnoty chloridov v pote v každej skupine blížili k hodnotám pred začiatkom liečby.

V štúdií 770-110 u pacientov vo veku 6 rokov a starších s CF a mutáciou R117H génu CFTR bol rozdiel v liečbe v priemernej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni -24 mmol/l (95 % IS -28, -20). V analýzach podskupín podľa veku bol u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších rozdiel v liečbe -21,87 mmol/l (95 % IS: -26,46; -17,28) a u pacientov vo veku 6 až 11 rokov -27,63 mmol/l (95 % IS: -37,16; -18,10). Do tejto štúdie boli zaradení dvaja pacienti vo veku 12 až 17 rokov.

V štúdií 770-108 u pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov s mutáciou vrátkovania na minimálne jednej alele génu CFTR, ktorým bolo podávané buď 50 mg alebo 75 mg ivakaftoru dvakrát denne, bola stredná absolútna zmena od východiskovej hodnoty chloridov v pote -47 mmol/l (95 % IS -58, -36) v 24. týždni.

V štúdií 770-124 u pacientov s CF vo veku 1 mesiac až menej ako 24 mesiacov bola v 24. týždni priemerná absolútna zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty -62,0 mmol/l (95 % IS -71,6; -52,4). Výsledky boli konzistentné pre skupiny pacientov vo veku 12 mesiacov až

menej ako 24 mesiacov, vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov aj vo veku 4 mesiace až menej ako 6 mesiacov.

Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

V štúdiu 445-111 u pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou, bola priemerná absolútna zmena chloridov v pote v 24. týždni -57,9 mmol/l (95 % IS: -61,3; -54,6).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ivakaftor ako monoterapia

Štúdie 770-102 a 770-103: štúdie u pacientov s CF s mutáciou vrátkovania G551D

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

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

Štúdia 770-102 hodnotila 161 pacientov vo veku 12 rokov alebo starších; 122 (75,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* druhej alely. Na začiatku štúdie užívali pacienti v placebovej skupine niektoré lieky s vyššou frekvenciou ako v skupine s ivakaftorom. Tieto lieky zahŕňali dornázu alfa (73,1 % oproti 65,1 %), salbutamol (53,8 % oproti 42,2 %), tobramycín (44,9 % oproti 33,7 %) a salmeterol/flutikazón (41,0 % oproti 27,7 %). Na začiatku bol priemerný predpokladaný FEV_1 63,6 % (rozmedzie: 31,6 % až 98,2 %) a priemerný vek 26 rokov (rozmedzie: 12 až 53 rokov).

Štúdia 770-103 hodnotila 52 pacientov vo veku 6 až 11 rokov v čase skríningu; priemerná (SD) telesná hmotnosť bola 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* druhej alely. Na začiatku bol priemerný predpokladaný FEV_1 84,2 % (rozmedzie: 44,0 % až 133,8 %) a priemerný vek 9 rokov (rozmedzie: 6 až 12 rokov); 8 (30,8 %) pacientov v placebovej skupine a 4 (15,4 %) pacienti v skupine s ivakaftorom mali FEV_1 menej ako 70 % predpokladanej východiskovej hodnoty.

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

Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách bol 10,6 percentuálnych bodov (8,6; 12,6) v štúdiu 770-102 a 12,5 percentuálnych bodov (6,6; 18,3) v štúdiu 770-103. Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej relatívnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách bol 17,1 % (13,9; 20,2) v štúdiu 770-102 a 15,8 % (8,4; 23,2) v štúdiu 770-103. Priemerná zmena FEV_1 (l) od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni bola 0,37 l v skupine s ivakaftorom a 0,01 l v placebovej skupine v štúdiu 770-102 a 0,30 l v skupine s ivakaftorom a 0,07 l v placebovej skupine v štúdiu 770-103. V oboch štúdiách mali zlepšenia FEV_1 rýchly nástup (15 dní) a pretrvávali počas 48 týždňov.

Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách u pacientov vo veku 12 až 17 rokov v štúdiu 770-102 bol 11,9 percentuálnych bodov (5,9; 17,9). Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách u pacientov s východiskovou

predpokladanou hodnotou FEV₁ väčšou ako 90 % bol 6,9 percentuálnych bodov (-3,8; 17,6) v štúdií 770-103.

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

Tabuľka 6: Účinok ivakaftoru na iné koncové ukazovatele účinnosti v štúdiách 770-102 a 770-103

	Štúdia 770-102		Štúdia 770-103	
Koncový ukazovateľ	Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	P hodnota	Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	P hodnota
Priemerná absolútna zmena v skóre CFQ-R^b respiračnej domény oproti východiskovej hodnote (body)^c				
do 24. týždňa	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
do 48. týždňa	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relatívne riziko pľúcnej exacerbácie				
do 24. týždňa	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
do 48. týždňa	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Priemerná absolútna zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote (kg)				
v 24. týždni	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
v 48. týždni	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Priemerná absolútna zmena BMI oproti východiskovej hodnote (kg/m²)				
v 24. týždni	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
v 48. týždni	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v z-skóre				
z-skóre hmotnosti vzhľadom na vek v 48. týždni	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
z-skóre BMI vzhľadom na vek v 48. týždni	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

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

^a Rozdiel v liečbe = účinok ivakaftoru – účinok placebo

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

^c Údaje štúdie 770-102 boli združené z CFO-R pre dospelých/dospievajúcich a CFO-R pre deti vo veku 12 až 13 rokov; údaje štúdie 770-103 boli získané z CFO-R pre deti vo veku 6 až 11 rokov.

^d Hazard ratio do prvej pľúcnej exacerbácie

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

Štúdia 770-111: štúdia u pacientov s CF s mutáciami vrátkovania inými ako G551D

Štúdia 770-111 bola dvojdielna, randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebo kontrolovaná, skrížená štúdia (časť 1) fázy 3, nasledovaná 16-týždňovým, otvoreným predĺžením (časť 2) na posúdenie účinnosti a bezpečnosti ivakaftoru u pacientov s CF vo veku 6 rokov a starších, ktorí majú mutáciu G970R alebo mutáciu vrátkovania génu *CFTR* inú ako G551D (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P alebo G1349D).

V časti 1 boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie buď 150 mg ivakaftoru alebo placebo každých 12 hodín spolu s jedlom obsahujúcim tuk 8 týždňov navyše k ich predpísanej terapii CF a prešli na ďalšiu liečbu ďalších 8 týždňov po 4-8 týždňoch obdobia bez lieku. Použitie inhalačného hypertonického soľného roztoku nebolo povolené. V časti 2 všetci pacienti dostávali ivakaftor ako je

uvedené v časti 1, počas ďalších 16 týždňov. Trvanie nepretržitej liečby ivakaftorom bolo 24 týždňov u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie časti 1 placebo/ivakaftor a 16 týždňov u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie časti 1 ivakaftor/placebo.

Bolo zaradených tridsaťdeväť pacientov (priemerný vek 23 rokov) s východiskovou hodnotou predpokladaného $FEV_1 \geq 40\%$ (priemerný predpokladaný FEV_1 78 % [rozmedzie: 43 % až 119 %]). 62 % z nich (24/39) nieslo mutáciu *F508del* génu *CFTR* v druhej alele. Do časti 2 pokračovalo celkom 36 pacientov (18 na každú liečebnú sekvenciu).

V časti 1 štúdie 770-111 bolo priemerné percento predpokladaného FEV_1 na začiatku liečby u pacientov liečených placebom 79,3 %, kým u pacientov liečených ivakaftorom bola táto hodnota 76,4 %. Priemerné celkové po-východiskové hodnoty boli 76,0 % resp. 83,7 %. Priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV_1 (primárny koncový ukazovateľ) od východiskovej hodnoty do 8. týždňa v percentách bola 7,5 % v období ivakaftoru a -3,2 % v období placeba. Zistený rozdiel liečby (95 % IS) medzi ivakaftorom a placebom bol 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Vplyv ivakaftoru na celkovú populáciu štúdie 770-111 (vrátane sekundárnych koncových ukazovateľov absolútnej zmeny v BMI v 8. týždni liečby a absolútnej zmeny skóre respiračnej domény CFQ-R do 8. týždňa liečby) a individuálnej mutácie (absolútna zmena chloridov v pote a v percentách predpokladaného FEV_1 v 8. týždni) je uvedený v tabuľke 7. Na základe klinickej (percento predpokladaného FEV_1) a farmakodynamickej (chloridy v pote) odpovede na ivakaftor, účinnosť u pacientov s mutáciou *G970R* nemohla byť stanovená.

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

Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV_1		BMI (kg/m ²)	CFQ- R skóre respiračnej domény (body)
do 8. týždňa		v 8. týždni	do 8. týždňa
Všetci pacienti (N=39) Výsledky uvedené ako priemerná (95 % IS) zmena oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených ivakaftorom vs liečených placebom:			
10,7 (7,3; 14,1)		0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5;14,7)
Pacienti zoskupení podľa typov mutácie (n) Výsledky uvedené ako priemerná (minimálna, maximálna) zmena oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených ivakaftorom v 8. týždni*:			
Mutácia (n)	Absolútna zmena chloridov v pote (mmol/l)		Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV_1 (percentuálne body)
	v 8. týždni		v 8. týždni
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)		8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)		20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)		8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]		3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16, -2)		3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)		9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)		3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)		11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71, -54)		5 (-3, 13)

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

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

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

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

V časti 2 štúdie 770-111, priemer (SD) absolútnej zmeny v percentách predpokladaného FEV₁ po 16 týždňoch (u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie ivakaftor/placebo v časti 1) kontinuálnej liečby ivakaftorom bol 10,4 % (13,2 %). Na nasledujúcom vyšetrení, 4 týždne po skončení podávania ivakaftoru, stredná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ z časti 2 v 16. týždni bola 5,9 % (9,4 %). U pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie placebo/ivakaftor v časti 1 došlo k ďalšej zmene priemeru (SD) v percentách 3,3 % (9,9 %) predpokladaného FEV₁ po ďalších 16 týždňoch liečby ivakaftorom. Na nasledujúcom vyšetrení, 4 týždne po skončení podávania ivakaftoru, stredná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ z časti 2 v 16. týždni bola -7,4 % (5,5 %).

Štúdia 770-104: štúdia u pacientov s CF s mutáciou F508del génu CFTR

Štúdia 770-104 (časť A) bola 16-týždňová, 4:1 randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 2 s paralelnou skupinou s ivakaftorom (150 mg každých 12 hodín) u 140 pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších, ktorí boli homozygotní pre mutáciu F508del génu CFTR a ktorí mali predpokladaný FEV₁ ≥ 40 %.

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

Štúdia 770-105: otvorené predĺženie štúdie

V štúdii 770-105 sa pacienti, ktorí riadne ukončili liečbu v štúdii 770-102 a 770-103 placebo, nastavili na liečbu ivakaftorom, zatiaľ čo pacienti liečení v štúdii 1 a 2 ivakaftorom pokračovali v tejto liečbe počas minimálne 96 týždňov, t.j. dĺžka liečby ivakaftorom bola najmenej 96 týždňov u pacientov v skupine placebo/ivakaftor a najmenej 144 týždňov u pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor.

Stoštyridsaťštyri (144) pacientov zo štúdie 770-102 bolo zaradených do štúdie 770-105, 67 do skupiny placebo/ivakaftor a 77 do skupiny ivakaftor/ivakaftor. Štyridsaťosem (48) pacientov zo štúdie 770-103 bolo zaradených do štúdie 770-105, 22 do skupiny placebo/ivakaftor a 26 do skupiny ivakaftor/ivakaftor.

Tabuľka 8 ukazuje výsledok priemernej (SD) absolútnej zmeny v percentách predpokladaného FEV₁ pre obe skupiny pacientov. Pre pacientov v skupine placebo/ivakaftor je východiskové percento predpokladaného FEV₁ ako v štúdii 770-105, kým pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor je východisková hodnota ako v štúdii 770-102 a 770-103.

Tabuľka 8: Vplyv ivakaftoru na predpokladanú hodnotu FEV₁ vyjadrenú v percentách v štúdiu 770-105

Pôvodná skupina a liečebná skupina	Dĺžka liečby ivakaftorom (týždne)	Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV ₁ (percentuálne body) od východiskovej hodnoty	
		N	Priemerná (SD)
Štúdia 770-102			
Ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Štúdia 770-103			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

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

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

Keď je priemerná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ porovnávaná s východiskovou hodnotou zo štúdie 770-105 pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor (n = 72) zaradených zo štúdie 770-102, priemerná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ bola 0,0 % (9,05), kým pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor (n = 25) zaradených zo štúdie 770-103 bola táto hodnota 0,6 % (9,1). To poukazuje na to, že pacienti v skupine ivakaftor/ivakaftor si udržali zlepšenie pozorované v 48. týždni počiatočnej štúdie (0. deň až 48. týždeň) v percentách predpokladaného FEV₁ až do 144. týždňa. K žiadnemu ďalšiemu zlepšeniu v štúdiu 770-105 nedošlo (počas 48. týždňa až 144. týždňa).

Pre pacientov v skupine placebo/ivakaftor zo štúdie 770-102, bola ročná miera pľúcnej exacerbácie vyššia v počiatočnej štúdiu, kedy pacienti užívali placebo (1,34 prípadov/rok) ako počas následnej štúdie 770-105, kedy boli pacienti prestavení na ivakaftor (0,48 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa, a 0,67 prípadov/rok počas 48. až 96. týždňa). Pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor zo štúdie 770-102, bola ročná miera pľúcnej exacerbácie 0,57 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa, kedy pacienti užívali ivakaftor. Keď boli pacienti zaradení do štúdie 770-105, ročná miera pľúcnej exacerbácie bola 0,91 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa a 0,77 prípadov/rok počas 48. až 96. týždňa.

Pre pacientov zaradených zo štúdie 770-103 bol počet prípadov celkovo nízky.

Štúdia 770-110: štúdia u pacientov s CF s mutáciou R117H génu CFTR

V štúdiu 770-110 sa hodnotilo 69 pacientov vo veku 6 rokov alebo starších; 53 (76,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* na druhej alele. Potvrdené poly-T varianty *R117H* boli *5T* u 38 pacientov a *7T* u 16 pacientov. Východiskový priemerný predpokladaný FEV₁ bol 73 % (rozmedzie: 32,5 % až 105,5 %) a priemerný vek bol 31 rokov (rozmedzie: 6 až 68 rokov). Priemerná absolútna zmena od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách predpokladaného FEV₁ (primárny koncový ukazovateľ účinnosti) bol 2,57 percentuálnych bodov v skupine s ivakaftorom a 0,46 percentuálnych bodov v skupine s placebom. Odhadovaný rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo bol 2,1 percentuálnych bodov (95 % IS: -1,1; 5,4).

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

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

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

Štúdia 770-108: štúdia u pediatrických pacientov s CF vo veku od 2 do menej ako 6 rokov s G551D alebo inou mutáciou vrátkovania

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

Pacienti v štúdii 770-108 boli vo veku 2 až menej ako 6 rokov (priemerný vek 3 roky). Dvadsaťšesť pacientov z 34 zúčastnených (76,5%) malo *CFTR* genotyp *G551D/F508del* s iba 2 pacientmi s mutáciou inou ako *G551D* (*S549N*). Priemerná hodnota (SD) chloridov v pote na začiatku štúdie (n=25) bola 97,88 mmol/l (14,00). Priemerná hodnota (SD) fekálnej elastázy 1 na začiatku štúdie (n=27) bola 28 µg/g (95).

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

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

Štúdia 770-124: štúdia u pediatrických pacientov s CF vo veku menej ako 24 mesiacov

Farmakokinetika a bezpečnosť ivakaftoru u pacientov s CF vo veku od 1 mesiaca do menej ako 24 mesiacov sa hodnotili v otvorenej klinickej štúdii s jedným ramenom v trvaní 24 týždňov (len časť B), do ktorej bolo zaradených 19 pacientov vo veku od 12 mesiacov do menej ako 24 mesiacov (priemerný vek pri zaradení 15,2 mesiaca), 11 pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 12 mesiacov, 6 pacientov vo veku od 4 mesiacov do menej ako 6 mesiacov a 7 pacientov (časť A/B) vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 mesiace a liečili sa ivakaftorom podľa veku a telesnej

hmotnosti. Priemerný vek pri zaradení bol pre každú kohortu (v uvedenom poradí) 15,2 mesiaca, 9,0 mesiaca, 4,5 mesiaca a 1,9 mesiaca.

Primárny koncový ukazovateľ v časti B a časti A/B bola bezpečnosť počas 24 týždňov. Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli farmakokinetika a absolútna zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty počas 24 týždňov (pozri Farmakodynamické účinky). Terciárne koncové ukazovatele zahŕňali meranie účinnosti, napr. stanovenie hodnôt fekálnej elastázy 1 a parametrov rastu.

U pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 24 mesiacov, u ktorých boli dostupné obidve hodnoty, pri zaradení a v 24. týždni, boli priemerné (SD) z-skóre hmotnosti vzhľadom na vek, dĺžky vzhľadom na vek a hmotnosti vzhľadom na dĺžku uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Účinok ivakaftoru na rastové parametre u pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 24 mesiacov s hodnotami pri zaradení a v 24. týždni

Parameter	Počet pacientov	Hodnoty pri zaradení		Absolútna zmena v 24. týždni	
		Priemer (SD)	Medián (min, max)	Priemer (SD)	Medián (min, max)
Z-skóre hmotnosti vzhľadom na vek	41	0,00 (0,94)	0,07 [-1,93; 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [-0,54; 2,66]
Z-skóre dĺžky vzhľadom na vek	40	-0,03 (1,11)	-0,03 [-1,99; 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [-1,81; 3,38]
Z-skóre hmotnosti vzhľadom na dĺžku	40	0,07 (1,02)	0,14 [-1,72; 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [-2,04; 2,22]

U pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 24 mesiacov malo 14 z 24 pacientov, ktorí mali funkciu pankreasu pri zaradení nedostatočnú (definovanú ako hodnoty fekálnej elastázy-1 < 200 µg/g), v 24. týždni hodnoty fekálnej elastázy-1 vyššie ako 200 µg/g. V celkovej populácii časti B a časti A/B bol medián (min., max.) hodnoty fekálnej elastázy-1 (µg/g) pri zaradení 55,5 (7,5; 500,0). Medián (min., max.) absolútnej zmeny fekálnej elastázy-1 od zaradenia (n = 40) do 24. týždňa (n = 33) bol 126,0 (-23,0; 423,5).

Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

Účinnosť a bezpečnosť ivakaftoru v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom u pacientov vo veku 12 rokov a starších bola preukázaná v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3 (pacienti, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a mutácie s minimálnou funkciou na druhej alele, n=403) a v štúdií s aktívnym komparátorom (pacienti, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del*, n=107 alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo mutácie s poruchou vrátkovania alebo mutácie s reziduálnou CFTR aktivitou na druhej alele, n=258), v trvaní 24, 4 a 8 týždňov, v uvedenom poradí. Pacienti zo všetkých štúdií boli spôsobilí prestúpiť do otvorených, dlhodobých pokračovacích štúdií (štúdia 445-105 alebo štúdia 445-110). Ďalšie údaje pozri v súhrne charakteristických vlastností kombinácie ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

Pediatrická populácia

Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

Farmakokinetika a bezpečnosť u pacientov vo veku od 6 do menej ako 12 rokov (n = 66) a u pacientov od 2 do menej ako 6 rokov (n = 75), ktorí mali najmenej jednu mutáciu *F508del* boli hodnotené v dvoch 24-týždňových, otvorených štúdiách (štúdia 445-106 a štúdia 445-111). Ďalšie údaje nájdete v súhrne charakteristických vlastností kombinácie ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 150 mg zdravým dobrovoľníkom po jedle boli priemerné hodnoty ($\pm$ SD) AUC a $C_{\max}$ 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ a 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$, v uvedenom poradí. Po podaní dávky každých 12 hodín sa plazmatické koncentrácie ivakaftoru v rovnovážnom stave dosiahli na 3. až 5. deň s pomerom akumulácie pohybujúcim sa od 2,2 do 2,9.

Absorpcia

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

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

Distribúcia

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

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

Biotransformácia

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

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

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

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

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej dávke 150 mg ivakaftoru dospelé osoby so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 až 9) mali podobné C_{max} ivakaftoru (priemer [$\pm$ SD] 0,735 [0,331] μ g/ml), avšak približne 2-násobné zvýšenie $AUC_{0-\infty}$ ivakaftoru (priemer [$\pm$ SD] 16,80 [6,14] μ g·h/ml) v porovnaní so zdravými demograficky zodpovedajúcimi jedincami. Simulácie predpokladanej expozície ivakaftoru v rovnovážnom stave preukázali, že pri znížení dávky zo 150 mg každých 12 hodín na 150 mg jedenkrát denne sú hodnoty C_{min} v rovnovážnom stave u dospelých so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene porovnateľné ako u dospelých bez poruchy funkcie pečene pri dávke 150 mg každých 12 hodín.

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

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

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Rasa

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

Pohlavie

Farmakokinetické parametre ivakaftoru sú podobné u mužov a žien.

Starší ľudia

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

Pediatrická populácia

Predpovedaná expozícia ivakaftoru založená na pozorovaných koncentráciách ivakaftoru vo fáze 2 a 3 štúdií, ako je stanovené pomocou kompartmentovej analýzy, je prezentovaná podľa vekových skupín v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Priemerná (SD) expozícia ivakaftoru podľa vekových skupín

Veková skupina	Dávka	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (µg·h/ml)
1 mesiac až menej ako 2 mesiace (≥ 3 kg)*	13,4 mg každých 24 h	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
2 mesiace až menej ako 4 mesiace (≥ 3 kg)*	13,4 mg každých 12 h	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
4 mesiace až menej ako 6 mesiacov (≥ 5 kg)*	25 mg každých 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov (≥ 5 kg až < 7 kg) [‡]	25 mg každých 12 h	0,336	5,41
6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov (7 kg až < 14 kg)	50 mg každých 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov (7 kg až < 14 kg)	50 mg každých 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2 až 5 rokov (< 14 kg)	50 mg každých 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2 až 5 rokov (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6 až 11 rokov (≥ 14 kg až < 25 kg) [§]	75 mg každých 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6 až 11 rokov (≥ 25 kg) [§]	150 mg každých 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12 až 17 rokov	150 mg každých 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Dospelí (≥ 18 rokov)	150 mg každých 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Pacienti vo veku 1 mesiac až menej ako 6 mesiacov mali gestačný vek ≥ 37 týždňov.

[†] Expozície pre vek 1 mesiac až menej ako 4 mesiace boli predikované na základe simulácií z FK modelov založených na fyziológii zahŕňajúcich údaje z danej vekovej skupiny.

[‡] Hodnoty vychádzajú z údajov od jedného pacienta; smerodajná odchýlka sa neuvádza.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Gravidita a fertilita

Ivakaftor bol spojený s miernym znížením hmotnosti semenných včkov, poklesom celkového indexu fertility a množstva gravidít u samíc spárených s liečenými samcami, a významným znížením počtu žltých teliesok a implantačných miest s následným znížením priemernej veľkosti vrhu a priemerného počtu životaschopných embryí na vrh u liečených samíc. Hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No-Observed-Adverse-Effect-Level*, NOAEL) na zistenie fertility poskytuje úroveň expozície zodpovedajúcu približne 4-násobku systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podávaní

vo forme ivakaftoru v monoterapii u dospelých ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD). U gravidných samíc potkanov a králikov sa pozoroval placentárny prenos ivakaftoru.

Peri- a postnatálny vývoj

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

Štúdie na mláďatách

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Po zmiešaní je zmes stabilná jednu hodinu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku, Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku, Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku a Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku

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

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku, Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku a Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku

Veľkosť balenia 28 vreciek (obsahuje 4 samostatné obaly so 7 vreckami v obale)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. júl 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. apríl 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

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

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

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

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

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BLISTER - BALENIE S OBSAHOM 56 TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Tablety nelámate, nežuvajte, ani nerozpúšťajte.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Kalydeco 150 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE – BALENIE S OBSAHOM 56 TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg tablety
ivacaftorum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex Pharmaceuticals

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

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

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

Užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Tablety nelámate, nežuvajte, ani nerozpúšťajte.

Zatvorte zasunutím tejto časti.

Otvorte.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 150 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRÁ NA BLISTRE S OBSAHOM 28 TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

Užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Tablety nelámate, nežuvajte, ani nerozpúšťajte.

Po Ut St Št Pi So Ne

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE - BALENIE S OBSAHOM 28 TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg tablety
ivacaftorum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE PUZDRÁ NA BLISTRE – BALENIE
S OBSAHOM 28 TABLIET**

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

Užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Tablety nelámate, nežuvajte, ani nerozpúšťajte.

Zatvorte zasunutím tejto časti.

Otvorte.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 75 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

PUZDRÁ NA BLISTRE S OBSAHOM 28 TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

Užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Tablety nelámate, nežuvajte, ani nerozpúšťajte.

Po Ut St Št Pi So Ne

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE – BALENIE S OBSAHOM 28 TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg tablety
ivacaftorum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vertex

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE FEAŠU

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

Užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Tablety nelámate, nežuvajte, ani nerozpúšťajte.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Kalydeco 150 mg tablety

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FLEAŠI**

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)

EU1/12/782/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum
Pre pacientov vo veku 1 mesiac až menej ako 2 mesiace

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 13,4 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

28 vreciek

4 samostatné obaly so 7 vreckami v obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Tu nadvihnite a otvorte

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU1/12/782/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 13,4 mg granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA STREDNOM OBALE

OBAL PRE VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 13,4 mg ivakaftoru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

7 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Použite všetky 7 dňové dávky, kým otvoríte nový obal.

Po Ut St Št Pi So Ne

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kalydeco 13,4 mg granulát
ivacaftorum
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum
Pre pacientov vo veku 2 mesiace až menej ako 4 mesiace

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 13,4 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

56 vreciek

4 samostatné obaly so 14 vreckami v obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Tu nadvihnite a otvorte

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU1/12/782011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 13,4 mg granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA STREDNOM OBALE

OBAL PRE VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 13,4 mg ivakaftoru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

14 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Použite všetky 7 dňové dávky, kým otvoríte nový obal.

Ráno

Večer

Po Ut St Št Pi So Ne

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kalydeco 13,4 mg granulát
ivacaftorum
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 25 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

56 vreciek

4 samostatné obaly so 14 vreckami v obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Tu nadvihnite a otvorte

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU1/12/782/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 25 mg granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA STREDNOM OBALE

OBAL PRE VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 25 mg ivakaftoru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

14 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Použite všetky 7 dňové dávky, kým otvoríte nový obal.

Ráno

Večer

Po Ut St Št Pi So Ne

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kalydeco 25 mg granulát
ivacaftorum
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 50 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

56 vreciek

4 samostatné obaly so 14 vreckami v obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Tu nadvihnite a otvorte

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU1/12/782/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 50 mg granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA STREDNOM OBALE

OBAL PRE VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 50 mg ivakaftoru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

14 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Použite všetky 7 dňové dávky, kým otvoríte nový obal.

Ráno

Večer

Po Ut St Št Pi So Ne

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kalydeco 50 mg granulát
ivacaftorum
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 59,5 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

28 vreciek

4 samostatné obaly so 7 vreckami v obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Tu nadvihnite a otvorte

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Kalydeco 59,5 mg granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA STREDNOM OBALE

OBAL PRE VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 59,5 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

7 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Použite všetky 7 dňové dávky, kým otvoríte nový obal.

Po Ut St Št Pi So Ne

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kalydeco 59,5 mg granulát
ivacaftorum
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKO

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

56 vreciek

4 samostatné obaly so 14 vreckami v obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Tu nadvihnite a otvorte

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 75 mg granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA STREDNOM OBALE

OBAL PRE VRECKÁ

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 75 mg ivakaftoru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

14 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Použite všetky 7 dňové dávky, kým otvoríte nový obal.

Ráno

Večer

Po Ut St Št Pi So Ne

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kalydeco 75 mg granulát
ivacaftorum
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6. INÉ

Vertex Pharmaceuticals

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE VRECKO – BALENIE S OBSAHOM 28 VRECIEK

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 75 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

28 vreciek

4 samostatné obaly so 7 vreckami v obale

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Tu nadvihnite a otvorte

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kalydeco 75 mg granulát

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA STREDNOM OBALE

OBAL PRE VRECKÁ – BALENIE S OBSAHOM 7 VRECIEK

1. NÁZOV LIEKU

Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku
ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé vrecko granulátu obsahuje 75 mg ivakaftoru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát vo vrecku

7 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Návod na použitie

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

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

Použite všetky 7 dňové dávky, kým otvoríte nový obal.

Po Ut St Št Pi So Ne

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/782/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKÁ – BALENIE S OBSAHOM 28 VRECIÉK**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kalydeco 75 mg granulát
ivacaftorum
Perorálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

Vertex Pharmaceuticals

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete

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

1. Čo je Kalydeco a na čo sa používa

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

Kalydeco tablety sú určené:

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Kalydeco

Neužívajte Kalydeco:

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

Upozornenia a opatrenia

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

- Obráťte sa na svojho lekára, ak máte alebo ste mali poruchu funkcie pečene. Váš lekár vám možno bude musieť upraviť dávku.
- U niektorých pacientov užívajúcich Kalydeco (samostatne alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) sa pozorovali zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov v krvi. Okamžite informujte svojho lekára, ak trpíte ktorýmkoľvek z týchto príznakov, ktoré môžu byť prejavom pečeňových problémov:
 - Bolesť alebo ťažkosti v pravej hornej oblasti brucha
 - Zožltnutie kože alebo bielej časti očí
 - Strata chuti do jedla
 - Nevoľnosť alebo vracanie
 - Tmavý moč
- Váš lekár vám urobí krvné testy, aby skontroloval vašu pečeň pred a počas liečby, predovšetkým počas prvého roka a zvlášť, ak vaše krvné testy v minulosti ukázali zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.
- Počas užívania Kalydeca, najmä v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, bola u pacientov hlásená depresia (vrátane samovražedných myšlienok a samovražedného správania), ktorá sa zvyčajne vyskytla počas prvých troch mesiacov liečby. Ihneď sa poraďte s lekárom, ak sa u vás (alebo u niekoho, kto užíva tento liek) vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov: smutná alebo zmenená nálada, úzkosť, pocity emocionálnej nepohody alebo myšlienky na seba poškodenie alebo samovraždu; môže ísť o prejavy depresie.
- Obráťte sa na svojho lekára, ak trpíte alebo ste trpeli poruchou funkcie obličiek.
- Kalydeco sa neodporúča, ak ste podstúpili transplantáciu orgánu.
- Obráťte sa na svojho lekára, ak užívate hormonálnu antikoncepciu – napríklad ženy, ktoré užívajú antikoncepčné tabletky. Môže to znamenať, že budete mať počas užívania Kalydeca v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom vyššiu pravdepodobnosť vzniku vyrážky.
- U niektorých detí a dospelých liečených Kalydecom (samostatne alebo v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom alebo s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) boli zaznamenané abnormality očnej šošovky (sivý zákal) bez akéhokoľvek vplyvu na zrak. Váš lekár môže vykonať niektoré očné vyšetrenia pred liečbou a počas liečby.
- Kalydeco majú užívať len tí pacienti, u ktorých je prítomná aspoň jedna z mutácií génu *CFTR*, ktoré sú uvedené v časti 1 (Čo je Kalydeco a na čo sa používa).

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom vo veku do 1 mesiaca, pretože nie je známe, či je u týchto detí podávanie ivakaftoru bezpečné a účinné.

Nepodávajte tento liek v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom deťom vo veku 6 rokov a mladším alebo v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom deťom vo veku do 2 rokov, pretože nie je známe, či sú pre nich bezpečné a účinné.

Iné lieky a Kalydeco

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

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

Kalydeco a jedlo a nápoje

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Kalydeco obsahuje laktózu a sodík

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

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

3. Ako užívať Kalydeco

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

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

Odporúčané dávkovanie Kalydeca je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie

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

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

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

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

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

Tabletu prehltajte vcelku. Tablety nelámate, nežuľajte, ani nerozpúšťajte. Tablety Kalydeco užívajte s jedlom, ktoré obsahuje tuk.

Medzi jedlami a občerstveniami, ktoré obsahujú tuk, patria aj tie, ktoré sú pripravené na masle alebo oleji, alebo tie, ktoré obsahujú vajíčka. Ďalšie potraviny obsahujúce tuk sú:

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

Ak užijete viac Kalydeca, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Kalydeco

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

Ak prestanete užívať Kalydeco

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Závažné vedľajšie účinky

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

Možné prejavy problémov s pečeňou

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

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

Prejavy problémov s pečeňou môžu byť tieto:

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

Depresia

Medzi príznaky patrí smutná alebo zmenená nálada, úzkosť, pocity emocionálnej nepohody.

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

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

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

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

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

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

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

Neznáme (frekvenciu nemožno z dostupných údajov odhadnúť)

- Poškodenie pečene (poranenie pečene)
- Zvýšené hodnoty bilirubínu (pečeňové testy)

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Kalydeco

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kalydeco obsahuje

Liečivo je ivakaftor.

Kalydeco 75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75 mg ivakaftoru.

Kalydeco 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

Ďalšie zložky sú:

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

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

Ako vyzerá Kalydeco a obsah balenia

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

Dostupné sú nasledovné veľkosti:

- Balenie s puzdrami na blistre obsahujúce 28 filmom obalených tabliet

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

Sú dostupné nasledovné veľkosti balenia:

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Písomná informácia pre používateľa

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku
Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku
Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku
Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku
Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku
ivakaftor (*ivacaftorum*)

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete

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

1. Čo je Kalydeco a na čo sa používa

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

Kalydeco granulát je určený na liečbu:

- ako monoterapia u dojčiat a detí vo veku 1 mesiac a starších s hmotnosťou od 3 kg až menej ako 25 kg s cystickou fibrózou (CF), ktorí majú mutáciu *R117H* génu *CFTR* alebo jednu z nasledujúcich mutácií vráťovania génu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R*.
- v kombinácii s granulátom ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru u pacientov vo veku 2 až 6 rokov s CF, ktorí majú minimálne jednu mutáciu *F508del* génu *CFTR*. Ak máte predpísané užívanie Kalydeca spolu s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru. Obsahuje dôležité informácie o tom, ako užívať tieto dva lieky.

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

Nepodávajúte Kalydeco vášmu dieťaťu:

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

Upozornenia a opatrenia

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

- Obráťte sa na lekára vášho dieťaťa, ak vaše dieťa má alebo malo poruchu funkcie pečene. Lekár možno bude musieť dávku vášho dieťaťa upraviť.
- U niektorých pacientov užívajúcich Kalydeco (samostatne alebo v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) sa pozorovali zvýšené hodnoty pečenných enzýmov v krvi. Okamžite informujte lekára vášho dieťaťa, ak vaše dieťa trpí ktorýmkoľvek z týchto príznakov, ktoré môžu byť prejavom pečenných problémov:
 - Bolesť alebo ťažkosti v pravej hornej oblasti brucha
 - Zožltnutie kože alebo bielej časti očí
 - Strata chuti do jedla
 - Nevoľnosť alebo vracanie
 - Tmavý moč
- Lekár vášho dieťaťa urobí krvné testy, aby skontroloval pečeň dieťaťa pred a počas liečby, predovšetkým počas prvého roka a zvlášť, ak krvné testy vášho dieťaťa v minulosti ukázali zvýšené hodnoty pečenných enzýmov.
- Počas užívania Kalydeca, najmä v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, bola u pacientov hlásená depresia (vrátane samovražedných myšlienok a samovražedného správania), ktorá sa zvyčajne vyskytla počas prvých troch mesiacov liečby. Ihneď sa poraďte s lekárom, ak sa u vás (alebo u niekoho, kto užíva tento liek) vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov: smutná alebo zmenená nálada, úzkosť, pocity emocionálnej nepohody alebo myšlienky na sebapoškodenie alebo samovraždu; môže ísť o prejavy depresie.
- Obráťte sa na lekára vášho dieťaťa, ak vám bolo povedané, že dieťa trpí ochorením obličiek alebo im trpelo v minulosti.
- Neodporúča sa, aby Kalydeco užívali pacienti po transplantácii orgánu.
- U niektorých detí a dospievajúcich boli počas liečby Kalydecom (samostatne alebo v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom) zaznamenané abnormality očnej šošovky (sivý zákal) bez akéhokoľvek vplyvu na zrak. Lekár vášho dieťaťa môže pred liečbou a počas nej vykonať niektoré očné vyšetrenia.
- Kalydeco sa má používať len vtedy, ak má vaše dieťa jednu z mutácií génu CFTR uvedených v časti 1 (Čo je Kalydeco a na čo sa používa).

Deti

Nepodávajúte tento liek deťom vo veku do 1 mesiaca, pretože nie je známe, či je u týchto detí podávanie ivakaftoru bezpečné a účinné.

Nepodávajúte tento liek v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftor deťom mladším ako 2 roky, pretože nie je známe, či sú pre nich bezpečné a účinné.

Iné lieky a Kalydeco

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

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

Kalydeco a jedlo a nápoje

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Kalydeco obsahuje laktózu a sodík.

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

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

3. Ako užívať Kalydeco

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

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

Odporúčané dávkovanie Kalydeca je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie

Vek/hmotnosť	Ranná dávka	Večerná dávka
Kalydeco ako monoterapia		
1 mesiac až menej ako 2 mesiace, ≥ 3 kg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca s 13,4 mg	Bez večernej dávky
2 mesiace až menej ako 4 mesiace, ≥ 3 kg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca s 13,4 mg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca s 13,4 mg
4 mesiace až menej ako 6 mesiacov, ≥ 5 kg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca s 25 mg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca s 25 mg
6 mesiacov a starší, ≥ 5 kg až < 7 kg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca s 25 mg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca s 25 mg
6 mesiacov a starší, ≥ 7 kg až < 14 kg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca s 50 mg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca s 50 mg
6 mesiacov a starší, 14 kg až < 25 kg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca so 75 mg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca so 75 mg
6 mesiacov a starší, ≥ 25 kg	Pozri písomnú informáciu pre Kalydeco tablety	
Kalydeco v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom		
2 roky až menej ako 6 rokov, 10 kg až < 14 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 60 mg/tezakaftoru 40 mg/elexakaftoru 80 mg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca s 59,5 mg
2 roky až menej ako 6 rokov, ≥ 14 kg	Jedno vrečko granulátu ivakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/elexakaftoru 100 mg	Jedno vrečko granulátu Kalydeca so 75 mg

Rannú a večernú dávku granulátu dajte vášmu dieťaťu s odstupom okolo 12 hodín.

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

- **Stredne ťažká porucha funkcie pečene u detí vo veku 6 mesiacov alebo starších:** dávka sa môže znížiť na polovičnú indikovanú dávku uvedenú v tabuľke vyššie, to znamená jedno vrečko jedenkrát denne.
- **Ťažká porucha funkcie pečene u detí vo veku 6 mesiacov alebo starších:** použitie sa neodporúča, ale váš lekár rozhodne, či je pre vaše dieťa vhodné používať tento liek a v tom prípade sa dávka (uvedená v tabuľke vyššie) musí znížiť na jedno vrečko každý druhý deň.
- **Poruchy funkcie pečene u detí vo veku 1 mesiac až 6 mesiacov:** použitie sa neodporúča.

Kalydeco je určené na perorálne použitie(cez ústa).

Každé vrečko je len na jedno použitie.

Podávanie Kalydeca vášmu dieťaťu

- Držte vrečko granulátu v hornej časti, kde je vyznačená čiara.
- Zatraste jemne vrečkom, aby sa obsah usadil.
- Vrečko otvorte utrnutím alebo ustrihnutím pozdĺž vyznačenej čiary.
- Celý obsah vrečka zmiešajte s 5 ml kašovitého jedla alebo tekutiny vhodných podľa veku. Jedlo alebo tekutina majú mať izbovú alebo nižšiu teplotu. Niektoré príklady vhodných jedál alebo

tekutín podľa veku zahŕňajú ovocné alebo zeleninové pyré, jogurt, detskú výživu, vodu, mlieko, materské mlieko, dojčenskú výživu alebo džús.

- Po zmiešaní dajte liek vášmu dieťaťu okamžite. Ak toto nie je možné, podajte ho do nasledujúcej hodiny po zmiešaní. Uistite sa, že zmes je kompletne a ihneď skonsumovaná.
- Tesne pred alebo po podaní zmesi má byť vášmu dieťaťu podané jedlo alebo občerstvenie obsahujúce tuk (niektoré príklady sú uvedené nižšie).

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

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

Ak vaše dieťa užije viac Kalydeca, ako má

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

Ak zabudnete podať vášmu dieťaťu Kalydeco

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

Ak prestanete vášmu dieťaťu podávať Kalydeco

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Závažné vedľajšie účinky

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

Možné prejavy problémov s pečeňou

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

U pacientov užívajúcich Kalydeco v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, ktorí majú závažné ochorenie pečene, bolo hlásené **poškodenie pečene a zhoršenie funkcií pečene.** Zhoršenie funkcie pečene môže byť závažné a môže si vyžadovať transplantáciu.

Prejavy problémov s pečeňou môžu byť tieto:

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

Depresia

Medzi príznaky patrí smutná alebo zmenená nálada, úzkosť, pocity emocionálnej nepohody.

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

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

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

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

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

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

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

Neznáme (frekvenciu nemožno z dostupných údajov odhadnúť)

- Poškodenie pečene (poranenie pečene)
- Zvýšené hodnoty bilirubínu (pečeňové testy)

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Kalydeco

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Po zmiešaní je zmes stabilná jednu hodinu.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kalydeco obsahuje

Liečivo je ivakaftor.

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku:

Každé vrecko obsahuje 13,4 mg ivakaftoru.

Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku:

Každé vrecko obsahuje 25 mg ivakaftoru.

Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku:

Každé vrecko obsahuje 50 mg ivakaftoru.

Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku:

Každé vrecko obsahuje 59,5 mg ivakaftoru.

Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku:

Každé vrecko obsahuje 75 mg ivakaftoru.

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

Na konci časti 2 pozri Kalydeco obsahuje laktózu a sodík.

Ako vyzerá Kalydeco a obsah balenia

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku je biely až takmer biely granulát.

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

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

Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku je biely až takmer biely granulát.

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

Granulát sa dodáva vo vreckách.

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku, Kalydeco 25 mg granulát vo vrecku, Kalydeco 50 mg granulát vo vrecku a Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku:

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

Kalydeco 13,4 mg granulát vo vrecku, Kalydeco 59,5 mg granulát vo vrecku a Kalydeco 75 mg granulát vo vrecku:

Veľkosť balenia je 28 vreciek (obsahuje 4 samostatné obaly so 7 vreckami v obale).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα

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

Italia

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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