

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kalydeco 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg ivakaftoria.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 83,6 mg laktoosimonohydraattia

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ivakaftoria.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 167,2 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Kalydeco 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleansiniset, kapselin muotoiset kalvopäällysteiset tabletit, joissa on merkintä ”V 75” mustalla musteella toisella puolella, eikä mitään merkintää toisella puolella (12,7 mm × 6,8 mm modifioidun tabletin muodossa).

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleansiniset, kapselin muotoiset kalvopäällysteiset tabletit, joissa on merkintä ”V 150” mustalla musteella toisella puolella, eikä mitään merkintää toisella puolella (16,5 mm × 8,4 mm modifioidun tabletin muodossa).

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Kalydeco-tabletit on tarkoitettu:

- monoterapiaan sellaisten kystistä fibroosia (CF) sairastavien aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden ja vähintään 25 kg painavien lasten hoitoon, joilla on *R117H-CFTR*-mutaatio tai yksi seuraavista (luokan III) gating-mutaatioista kystisen fibroosin transmembraanisen konduktanssinsäätäjän (CFTR) geenissä: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R* (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- yhdistelmähoitoon tetsakaftori/ivakaftori-tablettien kanssa sellaisille kystistä fibroosia sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille, jotka ovat homotsygoottisia

*F508del*-mutaation suhteen tai jotka ovat heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja joilla on jokin seuraavista *CFTR*-geenin mutaatioista: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* ja *3849+10kbC→T*.

- yhdistelmähoitoon ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftori-tablettien kanssa sellaisten kystistä fibroosia sairastavien aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten hoitoon, joilla on vähintään yksi *F508del*-mutaatio *CFTR*-geenissä (ks. kohta 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

Kalydeco-valmistetta saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta kystisen fibroosin hoidosta. Jos potilaan genotyyppi ei ole tiedossa, ennen hoidon aloittamista on käytettävä täsmällistä ja validoitua genotyyppitysmenetelmää käyttöaiheen mukaisen mutaation olemassaolon vahvistamiseksi *CFTR*-geenissä (ks. kohta 4.1). *R117H*-mutaation yhteydessä havaitun poly-T-variantin faasi tulee määrittää paikallisten kliinisten suositusten mukaisesti.

### Annostus

Aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten annostus on taulukon 1 mukainen.

**Taulukko 1: Annostussuositukset**

Ikä/paino	Aamuannos	Ilta-annos
<b>Ivakaftori monoterapiana</b>		
Vähintään 6-vuotiaat, ≥25 kg	Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti	Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti
<b>Ivakaftori yhdistelmähoidossa tetsakaftori/ivakaftorin kanssa</b>		
6 – <12-vuotiaat, <30 kg	Yksi tetsakaftori 50 mg/ivakaftori 75 mg -tabletti	Yksi ivakaftori 75 mg -tabletti
6 – <12-vuotiaat, ≥30 kg	Yksi tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg -tabletti	Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti
Vähintään 12-vuotiaat	Yksi tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg -tabletti	Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti
<b>Ivakaftori yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa</b>		
6 – <12-vuotiaat, <30 kg	Kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -tablettia	Yksi ivakaftori 75 mg -tabletti
6 – <12-vuotiaat, ≥30 kg	Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia	Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti
Vähintään 12-vuotiaat	Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia	Yksi ivakaftori 150 mg -tabletti

Aamu- ja ilta-annos on otettava rasvapitoisen ruoan kanssa ja annosvälin on oltava noin 12 tuntia (ks. Antotapa).

### *Unohtunut annos*

Jos on kulunut enintään 6 tuntia siitä, kun aamu- tai ilta-annos unohtui, potilasta on neuvottava ottamaan se mahdollisimman pian ja sen jälkeen ottamaan seuraava annos tavanomaiseen, annosaikataulun mukaiseen aikaan. Jos on kulunut yli 6 tuntia siitä, kun annos tavallisesti otetaan, potilasta on neuvottava odottamaan seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen.

Jos potilas saa Kalydeco-valmistetta yhdistelmähoidossa, häntä on neuvottava olemaan ottamatta useampaa kuin yksi annos kumpaakaan lääkevalmistetta samanaikaisesti.

### CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö

Samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa ivakaftorin annosta on muutettava taulukon 2 ohjeiden mukaan. Antovälejä on muutettava kliinisen vasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

**Taulukko 2: Annostussuositukset kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä**

Ikä/paino	Kohtalaiset CYP3A:n estäjät	Voimakkaat CYP3A:n estäjät*
<b>Ivakaftori monoterapiana</b>		
Vähintään 6-vuotiaat, $\geq 25$ kg	Yksi ivakaftori 150 mg -aamutabletti kerran vuorokaudessa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Yksi ivakaftori 150 mg -aamutabletti kaksi kertaa viikossa. Antovälin on oltava noin 3–4 vuorokautta.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
<b>Ivakaftori yhdistelmähoitona tetsakaftori/ivakaftorin kanssa</b>		
6 – <12-vuotiaat, <30 kg	Joka päivä vuorotellen: - yksi tetsakaftori 50 mg/ivakaftori 75 mg -aamutabletti ensimmäisenä päivänä - yksi ivakaftori 75 mg -aamutabletti seuraavana päivänä  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Yksi tetsakaftori 50 mg/ivakaftori 75 mg -aamutabletti kaksi kertaa viikossa. Antovälin on oltava noin 3–4 vuorokautta.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
6 – <12-vuotiaat, $\geq 30$ kg	Joka päivä vuorotellen: - yksi tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg -aamutabletti ensimmäisenä päivänä - yksi ivakaftori 150 mg -aamutabletti seuraavana päivänä  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Yksi tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg -aamutabletti kaksi kertaa viikossa. Antovälin on oltava noin 3–4 vuorokautta.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
Vähintään 12-vuotiaat	Joka päivä vuorotellen: - yksi tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg -aamutabletti ensimmäisenä päivänä - yksi ivakaftori 150 mg -aamutabletti seuraavana päivänä  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Yksi tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg -aamutabletti kaksi kertaa viikossa. Antovälin on oltava noin 3–4 vuorokautta.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
<b>Ivakaftori yhdistelmähoitona ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa</b>		
6 – <12-vuotiaat, <30 kg	Joka päivä vuorotellen: - kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -aamutablettia ensimmäisenä päivänä - yksi ivakaftori 75 mg -aamutabletti seuraavana päivänä  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -aamutablettia kaksi kertaa viikossa. Antovälin on oltava noin 3–4 vuorokautta.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
6 – <12-vuotiaat, $\geq 30$ kg	Joka päivä vuorotellen: - kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -aamutablettia ensimmäisenä päivänä - yksi ivakaftori 150 mg -aamutabletti seuraavana päivänä  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -aamutablettia kaksi kertaa viikossa. Antovälin on oltava noin 3–4 vuorokautta.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.

Ikä/paino	Kohtalaiset CYP3A:n estäjät	Voimakkaat CYP3A:n estäjät*
Vähintään 12-vuotiaat	Joka päivä vuorotellen: - kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -aamutablettia ensimmäisenä päivänä - yksi ivakaftori 150 mg -aamutabletti seuraavana päivänä  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -aamutablettia kaksi kertaa viikossa. Antovälin on oltava noin 3–4 vuorokautta.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.

### Erityisväestöt

#### *Iäkkäät potilaat*

Saatavissa on hyvin niukasti tietoa ivakaftorihoitoa (monoterapiana tai yhdistelmähoitossa) saaneista iäkkäistä potilaista. Annoksen säätäminen erityisesti tälle potilasryhmälle ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Varovaisuutta suositellaan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (kreatiniinin puhdistuma korkeintaan 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden kohdalla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2.)

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastaville potilaille.

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastaville potilaille ivakaftorin annosta on muutettava taulukon 3 ohjeiden mukaan (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

### **Taulukko 3: Annossuositukset kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille**

Ikä/paino	Kohtalainen (Child-Pugh-luokka B)	Vaikea (Child-Pugh-luokka C)
<b>Ivakaftori monoterapiana</b>		
Vähintään 6-vuotiaat, $\geq 25$ kg	Yksi ivakaftori 150 mg -aamutabletti kerran vuorokaudessa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	<b>Käyttöä ei suositella</b> , ellei hyötyjen odoteta olevan riskejä suuremmat.  Käytön tapauksessa yksi ivakaftori 150 mg -aamutabletti joka toinen päivä tai sitäkin harvemmin kliinisen vasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
<b>Ivakaftori yhdistelmähoitona tetsakaftori/ivakaftorin kanssa</b>		
6 – <12-vuotiaat, <30 kg	Yksi tetsakaftori 50 mg/ivakaftori 75 mg -aamutabletti kerran vuorokaudessa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	<b>Käyttöä ei suositella</b> , ellei hyötyjen odoteta olevan riskejä suuremmat.  Käytön tapauksessa yksi tetsakaftori 50 mg/ivakaftori 75 mg -aamutabletti kerran vuorokaudessa tai sitäkin harvemmin kliinisen vasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.

<b>Ikä/paino</b>	<b>Kohtalainen (Child-Pugh-luokka B)</b>	<b>Vaikea (Child-Pugh-luokka C)</b>
6 – <12-vuotiaat, ≥30 kg	Yksi tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg -aamutabletti kerran vuorokaudessa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	<b>Käyttöä ei suositella</b> , ellei hyötyjen odoteta olevan riskejä suuremmat.  Käytön tapauksessa yksi tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg -aamutabletti kerran vuorokaudessa tai sitäkin harvemmin kliinisen vasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
Vähintään 12-vuotiaat	Yksi tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg -aamutabletti kerran vuorokaudessa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	<b>Käyttöä ei suositella</b> , ellei hyötyjen odoteta olevan riskejä suuremmat.  Käytön tapauksessa yksi tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg -aamutabletti kerran vuorokaudessa tai sitäkin harvemmin kliinisen vasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
<b>Ivakaftori yhdistelmähoitona ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa</b>		
6 – <12-vuotiaat, <30 kg	<b>Käyttö ei ole suositeltavaa</b> , ellei hyötyjen odoteta olevan riskejä suuremmat.  Käytön tapauksessa annosta on muutettava seuraavasti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Päivänä 1: kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -tablettia aamulla</li> <li>• Päivänä 2: yksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -tabletti aamulla</li> </ul> Jatka tämän jälkeen päivän 1 ja päivän 2 annosten vuorottelua.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Ei pidä käyttää.
6 – <12-vuotiaat, ≥30 kg	<b>Käyttö ei ole suositeltavaa</b> , ellei hyötyjen odoteta olevan riskejä suuremmat.  Käytön tapauksessa annosta on muutettava seuraavasti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Päivänä 1: kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia aamulla</li> <li>• Päivänä 2: yksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tabletti aamulla</li> </ul> Jatka tämän jälkeen päivän 1 ja päivän 2 annosten vuorottelua.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Ei pidä käyttää.

<b>Ikä/paino</b>	<b>Kohtalainen (Child-Pugh-luokka B)</b>	<b>Vaikea (Child-Pugh-luokka C)</b>
Vähintään 12-vuotiaat	<p><b>Käyttö ei ole suositeltavaa, ellei hyötyjen odoteta olevan riskejä suuremmat.*</b></p> <p>Käytön tapauksessa annosta on muutettava seuraavasti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Päivänä 1: kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia aamulla</li> <li>• Päivänä 2: yksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tabletti aamulla</li> </ul> <p>Jatka tämän jälkeen päivän 1 ja päivän 2 annosten vuorottelua.</p> <p>Ei ivakaftorin ilta-annosta.</p>	Ei pidä käyttää.

### Pediatriset potilaat

Ivakaftorin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu monoterapiassa alle 1 kuukauden ikäisten lasten hoidossa tai keskosina syntyneiden (gestaatioikä alle 37 viikkoa) alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa, eikä yhdistelmähoidossa tetsakaftori/ivakaftorin kanssa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa tai yhdistelmähoidossa tetsakaftori/ivakaftori/eleksakaftorin kanssa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

Alle 6 vuoden ikäisistä potilaista, joiden *CFTR*-geenissä on *R117H*-mutaatio, on niukasti tietoa saatavilla. Saatavissa oleva tieto vähintään 6 vuoden ikäisistä potilaista on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

### Antotapa

Suun kautta.

Potilaita on neuvottava nielemään tabletit kokonaisina. Tabletteja ei saa pureskella, murskata tai rikkoa ennen nielemistä, sillä muita antotapoja puoltavia kliinisiä tietoja ei tällä hetkellä ole saatavissa.

Ivakaftori-tabletit on otettava rasvapitoisen ruoan kanssa.

Greippiä sisältävää ruokaa ja juomaa on vältettävä hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tutkimuksiin 770-102, 770-103, 770-111 ja 770-110 (ks. kohta 5.1) otettiin mukaan vain sellaisia kystistä fibroosia sairastavia potilaita, joilla oli (luokan III) gating-mutaatio *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R* tai *G970R*- tai *R117H*-mutaatio vähintään yhdessä *CFTR*-geenin alleelissa.

Tutkimukseen 770-111 otettiin mukaan neljä potilasta, joilla oli *G970R*-mutaatio. Kolmella neljästä potilaasta hien kloridin mittauksessa todettu muutos oli <5 mmol/l, eikä tämä ryhmä osoittanut kliinisesti oleellista FEV<sub>1</sub>-arvon parannusta 8 viikon hoidon jälkeen. Kliinistä tehoa potilailla, joilla oli *CFTR*-geenin *G970R*-mutaatio, ei voitu varmistaa (ks. kohta 5.1).

Tehoa koskevat tulokset faasin 2 tutkimuksesta, joka tehtiin kystistä fibroosia sairastaville potilaille, jotka olivat homotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen, eivät osoittaneet tilastollisesti merkitsevää eroa FEV<sub>1</sub>-arvon suhteen 16 viikon ivakaftorihoidon aikana lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 5.1). Siksi ivakaftori-monoterapian käyttöä näiden potilaiden hoitoon ei suositella.

Vähäisempää näyttöä ivakaftorin positiivisesta vaikutuksesta on saatu potilailla, joilla on *R117H-7T*-mutaatio, johon liittyy lievempi tauti, tutkimuksessa 770-110 (ks. kohta 5.1).

Ivakaftoria yhdistelmähoidossa tetsakaftori/ivakaftorin kanssa ei pidä määrätä kystistä fibroosia sairastaville potilaille, jotka ovat heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja joilla on sellainen toinen *CFTR*-geenin mutaatio, jota ei ole mainittu kohdassa 4.1.

### Kohonneet transaminaasit ja maksavaurio

Kirroosia ja porttilaskimon hypertensiota sairastavalla potilaalla on raportoitu ivakaftorin ja ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin yhdistelmähoidon aikana ilmennyt elinsiirtoon johtanut maksan vajaatoiminta. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on olemassa oleva pitkälle edennyt maksasairaus (esim. kirroosi, porttilaskimon hypertensio), ja vain silloin, jos hoidon hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Kohtalaiset transaminaasien (alaniinitransaminaasi [ALAT] tai aspartaattitransaminaasi [ASAT]) nousut ovat yleisiä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Transaminaasiarvojen nousua on todettu joillakin potilailla, jotka saivat ivakaftoria monoterapiana tai yhdistelmähoidoissa tetsakaftori/ivakaftorin tai ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa. Potilailla, jotka saivat ivakaftoria yhdistelmähoidoissa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa, transaminaasien nousuun on joskus liittynyt samanaikaista kokonaisbilirubiinin nousua. Siksi transaminaasien (ALAT ja ASAT) ja kokonaisbilirubiinin mittaamista suositellaan tehtäväksi kaikille potilaille ennen ivakaftorihoidon aloittamista, kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä vuosittain sen jälkeen. Kaikkien niiden potilaiden kohdalla, joilla on aiemmin ollut maksasairaus tai joiden transaminaasitasot ovat aikaisemmin olleet koholla, on harkittava maksan toimintakokeiden tiheämpää tarkkailua. Jos transaminaasiarvot nousevat merkittävästi (esim. ALAT- tai ASAT-arvo on >5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan [ULN] nähden tai ALAT- tai ASAT-arvo on >3 × ULN ja bilirubiiniarvo on >2 × ULN), anto on keskeytettävä ja arvoja on seurattava tiiviisti laboratoriotarkkailuun, kunnes poikkeavuudet häviävät. Hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava, kun transaminaasiarvot ovat palautuneet normaalille tasolle (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Ivakaftorin käyttöä joko monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftori/ivakaftorin kanssa ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville vähintään 6-vuotiaille potilaille, ellei hyötyjen odoteta olevan suurempia kuin riskit. Näitä potilaita ei pidä hoitaa ivakaftorilla yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa (ks. taulukko 3 kohdassa 4.2 sekä kohdat 4.8 ja 5.2).

Ivakaftorin käyttöä yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville vähintään 6-vuotiaille potilaille ei suositella. Hoitoa voidaan harkita vain silloin, kun sille on selvä lääketieteellinen tarve ja kun hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Jos hoitoa käytetään, se on annettava varovaisuutta noudattamalla ja annosta pienentämällä (ks. taulukko 3 kohdassa 4.2 sekä kohdat 4.8 ja 5.2).

### Masennus

Ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu masennusta (mukaan lukien itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä), pääasiassa yhdistelmähoidossa tetsakaftori/ivakaftorin tai ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa. Masennusoireet ovat yleensä ilmaantuneet kolmen kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta ja potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt psyykkisiä häiriöitä.



Joissakin tapauksissa oireiden on raportoitu lievittyneen annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaita (ja hoitajia) on neuvottava kiinnittämään huomiota masentuneisuuteen, itsemurha-ajatuksiin tai epätavallisiin muutoksiin käyttäytymisessä sekä kääntymään lääkärin puoleen välittömästi, jos näitä oireita ilmenee.

### Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta suositellaan käytettäessä ivakaftoria potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Elinsiirron jälkeen

Ivakaftorin käyttöä kystistä fibroosia sairastavien elinsiirtopotilaiden hoidossa ei ole tutkittu. Sen vuoksi käyttöä elinsiirtopotilaiden hoitoon ei suositella. Ks. kohdasta 4.5 tietoja yhteisvaikutuksista siklosporiiniin tai takrolimuusin kanssa.

### Ihottumatapahtumat

Ihottumatapahtumien ilmaantuvuus ivakaftorin käytössä yhdistelmähoitossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa oli naisilla suurempi kuin miehillä, erityisesti niillä naisilla, jotka käyttivät hormonaalisia ehkäisyvalmisteita. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden osuutta ihottuman esiintymiseen ei voida sulkea pois. Potilaiden kohdalla, jotka ottavat hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ja joille kehittyy ihottuma, on harkittava yhdistelmähoitona ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa annettavan ivakaftorin sekä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön keskeyttämistä. Ihottuman hävittyä on harkittava, onko asianmukaista käyttää ivakaftoria yhdistelmähoitona ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa ilman hormonaalisia ehkäisyvalmisteita. Jos ihottuma ei uusiudu, hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön jatkamista voidaan harkita (ks. kohta 4.8).

### Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

#### *CYP3A:n indusoijat*

Ivakaftorialtistus vähenee merkittävästi käytettäessä samanaikaisesti CYP3A:n indusoijia, jolloin ivakaftorin teho saattaa heikentyä, ja sen vuoksi ivakaftorin samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

#### *CYP3A:n estäjät*

Altistuminen ivakaftorille, tetsakaftorille ja eleksakaftorille lisääntyy, kun niitä käytetään yhdessä voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa. Ivakaftorin annosta täytyy muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2 ja kohta 4.5).

### Pediatriset potilaat

Ivakaftoria ja ivakaftoria sisältäviä hoito-ohjelmia saaneilla pediatriisilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen ei-synnynnäistä silmän mykiön samentumista/kaihia ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia. Vaikka joissakin tapauksissa oli olemassa muita riskitekijöitä (kuten kortikosteroidien käyttö ja säteilylle altistuminen), mahdollista ivakaftorihoidon aiheuttamaa riskiä ei voida poissulkea. Pediatriisille potilaille, joille aloitetaan ivakaftorihoito, on suositeltavaa tehdä oftalmologinen tutkimus ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 5.3).

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

## Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

## Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ivakaftori on CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatti. Se on CYP3A:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) heikko estäjä sekä CYP2C9:n mahdollinen estäjä. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että ivakaftori ei ole P-gp:n substraatti.

#### Ivakaftorin farmakokinetiikkaan vaikuttavat lääkevalmisteet

##### *CYP3A:n indusoijat*

Ivakaftorin samanaikainen anto rifampisiin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n indusoija, vähensi ivakaftorialtistusta (AUC) 89 % ja vähensi hydroksimetyyli-ivakaftorille (M1:lle) altistusta vähemmässä määrin kuin ivakaftorille. Ivakaftorin samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A:n indusoijien, kuten rifampisiin, rifabutiinin, fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin tai mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Ivakaftorin annoksen muuttamista ei suositella samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai heikkojen CYP3A:n indusoijien kanssa.

##### *CYP3A:n estäjät*

Ivakaftori on herkkä CYP3A-substraatti. Samanaikainen anto ketokonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n estäjä, lisäsi ivakaftorialtistusta (AUC-arvona mitattuna) 8,5-kertaisesti ja lisäsi M1:lle altistusta vähemmässä määrin kuin ivakaftorille. Ivakaftori-annoksen pienentäminen on suositeltavaa, kun samanaikaisesti annetaan voimakkaita CYP3A-estäjiä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia, posakonatsolia, vorikonatsolia, telitromysiiniä tai klaritromysiiniä (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2 ja kohta 4.4).

Flukonatsolin, CYP3A:n kohtalaisen estäjän, samanaikainen anto lisäsi ivakaftorialtistusta 3-kertaisesti ja lisäsi M1:lle altistusta vähemmässä määrin kuin ivakaftorille. Ivakaftori-annoksen pienentäminen on suositeltavaa potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kohtalaisia CYP3A-estäjiä, kuten flukonatsolia, erytromysiiniä tai verapamiilia (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2 ja kohta 4.4).

Ivakaftorin samanaikainen anto greippimehun kanssa, joka sisältää yhden tai useamman kohtalaisesti CYP3A:ta estävän komponentin, saattaa lisätä ivakaftorialtistusta. Greippiä sisältävää ruokaa ja juomaa tulee välttää ivakaftorihoidon aikana (ks. kohta 4.2).

#### *Ivakaftorin mahdolliset yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa*

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että ivakaftori ei ole OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatti. Ivakaftori ja sen metaboliitit ovat BCRP:n substraatteja *in vitro*. Luontaisen suuren läpäisykyvyn ja muuttumattomana erittymisen pienen todennäköisyyden vuoksi BCRP:n estäjien samanaikaisen annon ei odoteta vaikuttavan ivakaftorille ja M1-IVA-metaboliitille altistukseen, eikä mahdollisten muutosten M6-IVA-metaboliitille altistuksessa odoteta olevan kliinisesti merkityksellisiä.

## *Siprofloksasiini*

Siprofloksasiinin samanaikainen anto ivakaftorin kanssa ei vaikuttanut ivakaftorialtistukseen. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun ivakaftoria annetaan samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa.

### Ivakaftori vaikuttaa seuraaviin lääkevalmisteisiin

Ivakaftorin anto saattaa lisätä systeemistä altistusta sellaisille lääkevalmisteille, jotka ovat CYP2C9:n ja/tai P-gp:n ja/tai CYP3A:n herkkiä substraatteja, mikä saattaa lisätä tai pitkittää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia.

#### *CYP2C9:n substraatit*

Ivakaftori saattaa estää CYP2C9:ää. Siksi INR-arvon (International Normalized Ratio) tarkkailu on suositeltavaa, kun ivakaftoria annetaan samanaikaisesti varfariinin kanssa. Muita lääkevalmisteita, joille altistuminen saattaa lisääntyä, ovat glimepiridi ja glipitsidi; näitä lääkevalmisteita on käytettävä varoen.

#### *Digoksiini ja muut P-gp:n substraatit*

Samanaikainen anto digoksiinin kanssa, joka on herkkä P-gp:n substraatti, lisäsi digoksiinialtistusta 1,3-kertaisesti, mikä on yhdenmukaista ivakaftorin heikon P-gp:n eston kanssa. Ivakaftorin anto saattaa lisätä systeemistä altistusta sellaisille lääkevalmisteille, jotka ovat P-gp:n herkkiä substraatteja, mikä saattaa lisätä tai pitkittää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia. Varovaisuus ja potilaan asianmukainen seuranta on tarpeen samanaikaisessa käytössä digoksiinin tai muiden kapean terapeuttisen indeksin omaavien P-gp:n substraattien, kuten siklosporiinin, everolimuusin, sirolimuusin tai takrolimuusin, kanssa.

#### *CYP3A:n substraatit*

Samanaikainen anto (suun kautta otettavan) midatsolaamin kanssa, joka on herkkä CYP3A:n substraatti, lisäsi midatsolaamialtistusta 1,5-kertaisesti, mikä on yhdenmukaista ivakaftorin heikon CYP3A:n eston kanssa. CYP3A:n substraattien, kuten midatsolaamin, alpratsolaamin, diatsepaamin tai triatsolaamin, annoksia ei tarvitse muuttaa, jos niitä käytetään samanaikaisesti ivakaftorin kanssa.

#### *Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet*

Ivakaftoria on tutkittu estrogeenia/progesteronia sisältävän suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteiden kanssa, eikä sillä todettu olevan merkittävää vaikutusta suun kautta otettavalle ehkäisyvalmisteelle altistukseen. Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden annosta ei siis tarvitse muuttaa.

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) ivakaftorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi ivakaftorin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

## Imetys

Vähäiset tiedot osoittavat ivakaftorin erittyvän äidinmaitoon ihmisillä. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö ivakaftorihoidosta ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

Saatavana ei ole tietoja ivakaftorin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Ivakaftorilla oli rottien hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ivakaftorilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ivakaftori saattaa aiheuttaa huimausta (ks. kohta 4.8), ja siksi huimausta kokevia potilaita pitää neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita siihen saakka, kunnes oireet häviävät.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 6-vuotiailla potilailla, olivat päänsärky (23,9 %), suunielun kipu (22,0 %), ylähengitystieinfektio (22,0 %), nenän tukkoisuus (20,2 %), vatsakipu (15,6 %), nasofaryngiitti (14,7 %), ripuli (12,8 %), huimaus (9,2 %), ihottuma (12,8 %) ja yskösten bakteerit (12,8 %). Transaminaasien kohoamista esiintyi 12,8 %:lla ivakaftoria saaneista ja 11,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Yleisimmät 2 – <6-vuotiailla potilailla esiintyneet haittavaikutukset olivat nenän tukkoisuus (26,5 %), ylähengitystieinfektio (23,5 %), transaminaasien kohoaminen (14,7 %) ihottuma (11,8 %) ja yskösten bakteerit (11,8 %).

Ivakaftoria saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia haittavaikutuksia olivat vatsakipu (0,9 %) ja transaminaasien nousu (1,8 %), ja vakavaa ihottumaa raportoitiin 1,5 %:lla niistä vähintään 12-vuotiaista potilaista, jotka saivat ivakaftoria yhdistelmähoitossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa (ks. kohta 4.4).

#### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 4 esitetään havaitut haittavaikutukset ivakaftori-monoterapialla tehdyissä kliinisissä (lumelääkekontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa) tutkimuksissa, joissa ivakaftorialtistuksen pituus vaihteli 16 viikosta 144 viikkoon. Taulukossa 4 esitetään myös haittavaikutukset, joita on havaittu käytettäessä ivakaftoria yhdistelmähoitossa tetsakaftori/ivakaftorin ja/tai yhdistelmähoitossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa. Haittavaikutusten yleisyysluokitus on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 4: Haittavaikutukset**

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Yleisyyssluokitus
Infektiot	Ylähengitystieinfektio	hyvin yleinen
	Nasofaryngiitti	hyvin yleinen
	Influenssa <sup>†</sup>	yleinen
	Nuha	yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia <sup>†</sup>	yleinen
Psyykkiset häiriöt	Masennus	tuntematon
Hermosto	Päänsärky	hyvin yleinen
	Huimaus	hyvin yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvakipu	yleinen
	Korvavaivat	yleinen
	Tinnitus	yleinen
	Tärykalvon hyperemia	yleinen
	Tasapainohäiriö	yleinen
	Korvan tukkoisuus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Suunielun kipu	hyvin yleinen
	Nenän tukkoisuus	hyvin yleinen
	Poikkeava hengitys <sup>†</sup>	yleinen
	Nenän vuotaminen <sup>†</sup>	yleinen
	Nenän sivuonteloiden tukkoisuus	yleinen
	Nielun eryteema	yleinen
	Hengityksen vinkuminen <sup>†</sup>	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	hyvin yleinen
	Ripuli	hyvin yleinen
	Ylävatsakipu <sup>†</sup>	yleinen
	Ilmavaivat <sup>†</sup>	yleinen
	Pahoinvointi <sup>*</sup>	yleinen
Maksa ja sappi	Transaminaasien kohoaminen	hyvin yleinen
	Alaniiniaminotransferaasiarvojen nousu <sup>†</sup>	hyvin yleinen
	Aspartaattiaminotransferaasiarvojen nousu <sup>†</sup>	yleinen
	Maksavaurio <sup>^</sup>	tuntematon
	Kokonaisbilirubiiniarvojen nousu <sup>^</sup>	tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	hyvin yleinen
	Akne <sup>†</sup>	yleinen
	Kutina <sup>†</sup>	yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintakyyhmy	yleinen
	Rintatulehdus	melko harvinainen
	Gynekomastia	melko harvinainen
	Nännisairaus	melko harvinainen
	Nännikipu	melko harvinainen
Tutkimukset	Yskösten bakteerit	hyvin yleinen
	Veren kreatiiniakinaasiarvojen nousu <sup>†</sup>	yleinen
	Verenpaineen nousu <sup>†</sup>	melko harvinainen

\* Haittavaikutusta raportoitiin tällä yleisyydellä kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat ivakaftoria yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa.

- † Haittavaikutusta raportoitiin tällä yleisyydellä kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat ivakaftoria yhdessä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin yhdistelmän kanssa
- ^ Maksavaurioita (ALAT-, ASAT- ja kokonaisbilirubiiniarvojen nousua) on raportoitu markkinoille tulon jälkeen ivakaftorin ja ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin yhdistelmähoidossa. Ne käsittävät myös elinsiirtoon johtaneen maksan vajaatoimintatapauksen potilailla, jolla oli ennestään kirroosi ja porttilaskimon hypertensio. Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

## Valittujen haittavaikutusten kuvaus

### *Transaminaasien kohoaminen*

Lumekontrolloiduissa 48 viikon pituisissa tutkimuksissa 770-102 ja 770-103, joissa ivakaftoria käytettiin monoterapiana ja jotka tehtiin vähintään 6-vuotiaille potilaille,  $>8$ ,  $>5$  tai  $>3 \times \text{ULN}$  suuruisten transaminaasien (ALAT tai ASAT) maksimiarvojen ilmaantuvuus oli 3,7 %, 3,7 % ja 8,3 % ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja 1,0 %, 1,9 % ja 8,7 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Kaksi potilasta, joista toinen sai lumelääkettä ja toinen ivakaftoria, lopetti hoidon pysyvästi kohonneiden transaminaasien vuoksi; arvo oli molemmilla  $>8 \times \text{ULN}$ . Kenelläkään ivakaftorihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt transaminaasien kohoamista  $>3 \times \text{ULN}$  yhdistettynä kokonaisbilirubiinin kohoamiseen  $>1,5 \times \text{ULN}$ . Ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla useimmat transaminaasien kohoamiset korkeintaan tasolle  $5 \times \text{ULN}$  korjaantuivat ilman hoidon keskeyttämistä. Ivakaftorin anto keskeytettiin useimmilta potilailta, joiden transaminaasit kohosivat tasolle  $>5 \times \text{ULN}$ . Ivakaftorin annon jatkaminen onnistui kaikissa tapauksissa, joissa anto keskeytettiin kohonneiden transaminaasien vuoksi ja joissa antamista sen jälkeen jatkettiin (ks. kohta 4.4).

Tetsakaftori/ivakaftorin lumekontrolloiduissa, faasin 3 tutkimuksissa (jotka kestivät enintään 24 viikkoa)  $>8$ ,  $>5$  tai  $>3 \times \text{ULN}$  suuruisten transaminaasien (ALAT, ASAT) maksimiarvojen ilmaantuvuus oli 0,2 %, 1,0 % ja 3,4 % tetsakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja 0,4 %, 1,0 % ja 3,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Yksi aktiivihoidon saanut potilas (0,2 %) ja kaksi lumelääkettä saanutta potilasta (0,4 %) lopetti hoidon pysyvästi kohonneiden transaminaasien vuoksi. Kenelläkään tetsakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt  $>3 \times \text{ULN}$  suuruista transaminaasien kohoamista yhdistettynä kokonaisbilirubiinin kohoamiseen  $>2 \times \text{ULN}$ .

Ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin 24 viikon pituisessa lumekontrolloidussa, faasin 3 tutkimuksessa nämä luvut olivat 1,5 %, 2,5 % ja 7,9 % ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja 1,0 %, 1,5 % ja 5,5 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Transaminaasien kohoamiseen liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 10,9 % ivakaftoria yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa saaneilla ja 4,0 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tapauksia, joissa hoito lopetettiin kohonneiden transaminaasien vuoksi (ks. kohta 4.4).

### *Ihottumatapahtumat*

Tutkimuksessa 445-102 ihottumatapahtumien (esim. ihottuma, kutiseva ihottuma) ilmaantuvuus oli 10,9 % ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja 6,5 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Ihottumatapahtumat olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia. Ihottumatapahtumien ilmaantuvuus sukupuolen mukaan oli 5,8 % miehillä ja 16,3 % naisilla ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla sekä 4,8 % miehillä ja 8,3 % naisilla lumelääkettä saaneilla potilailla. Ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla ihottumatapahtumien ilmaantuvuus oli 20,5 % naisilla, jotka ottivat hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, ja 13,6 % naisilla, jotka eivät ottaneet hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (ks. kohta 4.4).

### *Kreatiinikinaasiarvojen nousu*

Tutkimuksessa 445-102 kreatiinikinaasin  $>5 \times \text{ULN}$  suuruisten maksimiarvojen ilmaantuvuus oli 10,4 % ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja 5,0 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Havaitut kreatiinikinaasiarvon nousut olivat yleensä ohimeneviä ja oireettomia, ja niitä

edelsi monesti liikunta. Kukaan ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneista potilaista ei lopettanut hoitoa kreatiiniänsiirvon nousun vuoksi.

### *Verenpaineen nousu*

Tutkimuksessa 445-102 lähtötilanteen jälkeinen keskimääräisen systolisen verenpaineen suurin nousu oli 3,5 mmHg ja keskimääräisen diastolisen verenpaineen suurin nousu 1,9 mmHg ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla (lähtötilanne: 113 mmHg systolinen ja 69 mmHg diastolinen). Vastaavat luvut lumelääkettä saaneilla potilailla olivat 0,9 mmHg ja 0,5 mmHg (lähtötilanne: 114 mmHg systolinen ja 70 mmHg diastolinen).

Osuus ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneista potilaista, joiden systolinen verenpaine oli >140 mmHg tai diastolinen verenpaine oli >90 mmHg vähintään kaksi kertaa oli 5,0 % ja 3,0 %. Vastaavat luvut lumelääkettä saaneilla potilailla olivat 3,5 % ja 3,5 %.

### Pediatriset potilaat

#### *Monoterapiana annettu ivakaftori*

Ivakaftorin turvallisuutta 24 viikon pituisena monoterapiana arvioitiin 43 potilaalla iältään 1 – <24 kuukautta (joista 7 oli alle 4 kuukauden ikäisiä), 34 potilaalla iältään 2 – <6 vuotta, 61 potilaalla iältään 6 – <12 vuotta ja 94 potilaalla iältään 12 – <18 vuotta.

Ivakaftorin turvallisuusprofiili (monoterapiana tai yhdistelmähoidossa) on yleensä yhdenmukainen pediatrisilla potilailla ja samoin myös aikuispotilailla.

Transaminaasien nousun (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuus, jota havaittiin tutkimuksissa 770-103, 770-111 ja 770-110 (6 – <12-vuotiaat potilaat), tutkimuksessa 770-108 (2 – <6-vuotiaat potilaat) ja tutkimuksessa 770-124 (1 – <24 kuukauden ikäiset potilaat) on kuvattu taulukossa 5.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa transaminaasien nousu olivat samankaltaisia ivakaftorihoidon (15,0 %) ja lumelääkettä saaneiden (14,6 %) välillä. Pediatristen potilaiden maksan toimintakokeiden huippulukemat olivat yleisesti ottaen korkeammat kuin vanhemmilla potilailla. Kaikissa potilasryhmissä maksan toimintakokeiden huippulukemat palautuivat lähtötilanteen tasoille keskeytyksen jälkeen, ja ivakaftorin annon jatkaminen onnistui melkein kaikissa tapauksissa, joissa anto oli keskeytetty transaminaasitasojen kohoamisen vuoksi ja joissa antamista sen jälkeen jatkettiin (ks. kohta 4.4). Lisäksi havaittiin tapauksia, jotka viittasivat uudelleenantamisen positiiviseen vasteeseen (positive rechallenge).

Ivakaftorin anto lopetettiin pysyvästi yhdellä potilaalla tutkimuksessa 770-108. Tutkimuksessa 770-124 iältään 1 – <4-kuukautisten potilaiden kohortissa erään yhden kuukauden ikäisen (14,3 %) potilaan transaminaasiarvot nousivat tasolle ALAT >8 × ULN ja ASAT >3 – ≤5 × ULN, mikä johti potilaan ivakaftorihoidon lopettamiseen (toimenpiteet transaminaasien noustessa, ks. kohta 4.4).

### **Taulukko 5: Transaminaasien nousut ivakaftoria monoterapiana saaneilla potilailla iältään 1 kuukausi – <12 vuotta**

<b>Ikäryhmä</b>	<b>n</b>	<b>% potilaista &gt;3 × ULN</b>	<b>% potilaista &gt;5 × ULN</b>	<b>% potilaista &gt;8 × ULN</b>
6 – <12-vuotiaat	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 – <6-vuotiaat	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 – <24 kuukauden ikäiset	18	27,8 % (5)	11,11 % (2)	11,1 % (2)

### *Ivakaftori yhdistelmähoidossa tetsakaftori/ivakaftorin kanssa*

Tetsakaftori/ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin 124:llä iältään 6 – <12-vuotiaalla potilaalla. Tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg ja ivakaftori 150 mg -annosta ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa 6 – <12-vuotiaalla lapsilla, joiden paino on 30 – <40 kg.

Turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen yhdenmukainen lasten ja nuorten välillä, ja se on myös yhdenmukainen aikuisten potilaiden kanssa.

Avoimessa 24 viikon pituisessa faasin 3 tutkimuksessa 6 – <12-vuotiaalla potilailla (tutkimus 661-113 osa B, n = 70) >8, >5 ja >3 × ULN suuruisten transaminaasien (ALAT tai ASAT) maksimiarvojen ilmaantuvuudet olivat 1,4 %, 4,3 % ja 10,0 %. Kenelläkään tetsakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt >3 × ULN suuruista transaminaasien nousua yhdistettynä >2 × ULN suuruiseen kokonaisbilirubiinin nousuun, eikä kukaan potilaista lopettanut tetsakaftori-/ivakaftorihoitoa transaminaasien nousun vuoksi. Yksi potilas keskeytti hoidon transaminaasien nousun vuoksi, minkä jälkeen potilaan tetsakaftori-/ivakaftorihoitoa jatkettiin onnistuneesti (toimenpiteet transaminaasien noustessa, ks. kohta 4.4).

### *Ivakaftori yhdistelmähoidossa ivakaftorin/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa*

Ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin tutkimuksissa 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 ja 445-111 yhteensä 228:lla iältään 2 – <18-vuotiaalla potilaalla. Turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen yhdenmukainen pediatristen ja aikuisten potilaiden välillä.

Tutkimuksessa 445-106 iältään 6 – <12-vuotiaalla potilailla >8, >5 ja >3 × ULN suuruisten transaminaasien (ALAT tai ASAT) maksimiarvojen ilmaantuvuudet olivat 0,0 %, 1,5 % ja 10,6 %. Kenelläkään ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt >3 × ULN suuruista transaminaasien nousua yhdistettynä >2 × ULN suuruiseen kokonaisbilirubiinin nousuun, eikä kukaan potilaista lopettanut hoitoa transaminaasien nousun vuoksi (ks. kohta 4.4).

Tutkimuksessa 445-111 iältään 2 – <6-vuotiaalla potilailla >8, >5 ja >3 × ULN suuruisten transaminaasien (ALAT tai ASAT) maksimiarvojen ilmaantuvuudet olivat 1,3 %, 2,7 % ja 8,0 %. Kenelläkään ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt >3 × ULN suuruista transaminaasien nousua yhdistettynä >2 × ULN suuruiseen kokonaisbilirubiinin nousuun, eikä kukaan potilaista lopettanut hoitoa transaminaasien nousun vuoksi (ks. kohta 4.4).

### *Ihottuma*

Tutkimuksessa 445-111 iältään 2 – <6-vuotiaista potilaista 15 potilaalla (20,0 %) esiintyi vähintään yksi ihottumatapahtuma. Näistä potilaista 4 (9,8 %) oli tyttöjä ja 11 (32,4 %) poikia.

### *Mykiön samentuma*

Yhdellä potilaalla havaittiin haittatapahtumana mykiön samentuma.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Ivakaftorin yliannostukselle ei ole saatavissa erityistä vasta-ainetta. Yliannostuksen hoito koostuu yleisistä, elintoimintoja tukevista toimenpiteistä mukaan lukien vitamiinien ja mineraalien toimintakokeiden tulosten ja potilaan kliinisen tilan seuranta.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R07AX02

#### Vaikutusmekanismi

Ivakaftori on CFTR-proteiinin tehostaja, toisin sanoen ivakaftori lisää *in vitro* kloridin kuljetusta CFTR-kanavaportin läpi määritetyissä gating-mutaatioissa (lueteltu kohdassa 4.1), joissa avoimen kanavan todennäköisyys vähenee verrattuna normaaliin CFTR:ään. Ivakaftori lisäsi myös *R117H*-CFTR:n avoimen kanavan todennäköisyyttä. *R117H*-CFTR:llä on sekä pieni avoimen kanavan todennäköisyys (huono kanavaportin toiminta) että vähäinen kanavavirran voimakkuus (johtokyky). *G970R*-mutaatio aiheuttaa silmukointivirheen, mistä syystä solun pinnalla on niukasti tai ei ollenkaan CFTR-proteiinia. Tämä saattaa selittää tutkimuksessa 770-111 havaitut tulokset potilailla, joilla oli tämä mutaatio (ks. Farmakodynaamiset vaikutukset ja Kliininen teho ja turvallisuus).

*In vitro* -reaktiot, joita on tavattu yhden kanavan ”patch clamp” -menetelmää hyödyntävissä kokeissa käyttämällä kalvolappuja jyrksijoiden soluista, jotka ekspressoivat CFTR:n mutantteja muotoja, eivät välttämättä vastaa farmakodynaamista vastetta *in vivo* (esim. hien kloridi) tai kliinistä hyötyä. Tarkkaa mekanismia, jonka avulla ivakaftori tehostaa normaalien ja joidenkin mutanttien CFTR-muotojen kanavaportin toimintaa tässä järjestelmässä, ei ole täysin selvitetty.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Monoterapiana annettu ivakaftori*

Tutkimuksissa 770-102 ja 770-103 ivakaftori aiheutti potilaille, joiden *CFTR*-geenin yhdessä alleelissa oli *G551D*-mutaatio, nopean (15 vuorokaudessa), merkittävän (keskimääräiset hien kloridin muutokset lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä olivat -48 mmol/l [95 % CI: -51, -45] ja -54 mmol/l [95 % CI: -62, -47]) ja pitkäaikaisen (48 viikon pituisen) hien kloridipitoisuuksien vähenemisen.

Tutkimuksen 770-111 osassa 1 ivakaftorihoito aiheutti potilaille, joiden *CFTR*-geenissä oli jokin muu gating-mutaatio kuin *G551D*-gating-mutaatio, nopean (15 vuorokaudessa) ja merkittävän keskimääräisen hien kloridin muutoksen, -49 mmol/l (95 % CI: -57, -41), lähtötilanteesta 8. hoitoviikon loppuun mennessä. Potilailla, joilla oli *G970R*-*CFTR*-mutaatio, keskimääräinen (SD) absoluuttinen hien kloridin muutos viikolla 8 oli kuitenkin -6,25 (6,55) mmol/l. Tutkimuksen osassa 2 saatiin samankaltaisia tuloksia kuin osassa 1. Viikon 4 seurantakäynnillä (4 viikkoa ivakaftorin annon päättymisen jälkeen) keskimääräiset hien kloridiarvot kussakin ryhmässä muistuttivat hoitoa edeltäviä arvoja.

Tutkimuksessa 770-110 vähintään 6-vuotiaille, kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli *R117H*-mutaatio *CFTR*-geenissä, hoitoero hien kloridin keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta 24. hoitoviikon loppuun mennessä oli -24 mmol/l (95 % CI: -28, -20). Iän mukaisissa alaryhmäanalyyseissa hoitoero oli vähintään 18-vuotiailla potilailla -21,87 mmol/l (95 % CI: -26,46, -17,28) ja 6–11-vuotiailla potilailla -27,63 mmol/l (95 % CI: -37,16, -18,10). Tutkimuksessa oli mukana kaksi 12–17-vuotiasta potilasta.

##### *Ivakaftori yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa*

Tutkimuksessa 661-106 (potilailla, jotka olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen) hoitoero ivakaftorin ja tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän sekä lumelääkkeen välillä hien kloridissa tapahtuneena keskimääräisenä absoluuttisena muutoksena lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli -10,1 mmol/l (95 % CI: -11,4, -8,8).

Tutkimuksessa 661-108 (potilailla, jotka olivat heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja joilla oli CFTR-jäännösaktiivisuuteen liittyvä toinen mutaatio) hoitoero hien kloridissa tapahtuneena

keskimääräisenä absoluuttisena muutoksena lähtötilanteesta viikon 8 loppuun mennessä oli -9,5 mmol/l (95 % CI: -11,7, -7,3) tetsakaftori/ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän ja lumelääkkeen välillä ja -4,5 mmol/l (95 % CI: -6,7, -2,3) ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä.

Tutkimuksessa 661-115 (6 – <12-vuotiailla potilailla, joilla oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterotsygoottinen *F508del*-mutaation ja toinen CFTR-jäännösaktiivisuuteen liittyvä toinen mutaatio) keskimääräinen hoidonaikainen absoluuttinen muutos hien kloridissa lähtötilanteesta viikon 8 loppuun mennessä oli tetsakaftori/ivakaftoriryhmässä -12,3 mmol/l (95 % CI: -15,3, -9,3).

#### *Ivakaftori yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa*

Tutkimuksessa 445-102 (potilailla, joilla oli *F508del*-mutaatio yhdessä alleelissa ja toisessa alleelissa mutaatio, joka ennustaa joko jonkin CFTR-proteiinin tuotannon puuttumista kokonaan tai sellaista CFTR-proteiinia, joka ei kuljeta kloridia ja johon ei saada vastetta ivakaftorilla ja tetsakaftori/ivakaftorilla (minimal function -mutaatio) *in vitro* ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin hoitoero lumelääkkeeseen verrattuna keskimääräisen hien kloridin absoluuttisen muutoksen suhteen lähtötilanteesta viikon 24 loppuun asti oli -41,8 mmol/l (95 % CI: -44,4, -39,3).

Tutkimuksessa 445-103 (potilailla, jotka olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen) ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin hoitoero tetsakaftori/ivakaftoriin verrattuna hien kloridin keskimääräisen absoluuttisen muutoksen suhteen lähtötilanteesta viikolle 4 oli -45,1 mmol/l (95 % CI: -50,1, -40,1).

Tutkimuksessa 445-104 (potilailla, jotka olivat heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja joilla oli toisessa alleelissa gating-virheeseen tai CFTR-jäännösaktiivisuuteen liittyvä mutaatio) ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin hoitoero verokkiryhmään (ivakaftorimonoterapiaryhmä tai tetsakaftori/ivakaftori ja ivakaftori -yhdistelmähoitoryhmä) verrattuna keskimääräisen hien kloridin absoluuttisen muutoksen suhteen lähtötilanteesta viikon 8 loppuun asti oli -23,1 mmol/l (95 % CI: -26,1, -20,1).

Tutkimuksessa 445-106 (iältään 6 – <12-vuotiailla potilailla, joilla oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio) hien kloridipitoisuuden keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta (n = 62) viikon 24 loppuun (n = 60) oli -60,9 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -63,7, -58,2)\*. Hien kloridipitoisuuden keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 12 loppuun (n = 59) oli -58,6 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -61,1, -56,1).

\* Kaikkien analyysien käsittämien osallistujien kaikista seurantakäynneistä ei ollut tietoja saatavilla, varsinkin viikosta 16 alkaen. COVID-19-pandemia vaikeutti tietojen keräämistä viikolla 24. Viikon 12 tietoihin pandemia vaikutti vähemmän.

Tutkimuksessa 445-116 (iältään 6 – <12-vuotiailla potilailla, joilla oli heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio), pienimmän neliösumman keskiarvo ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän hoitoerolle lumelääkkeeseen verrattuna hien kloridin absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun asti oli -51,2 mmol/l (95 % CI: -55,3, -47,1).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Ivakaftori monoterapiana*

##### *Tutkimukset 770-102 ja 770-103: tutkimukset kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli G551D-gating-mutaatioita*

Ivakaftorin tehoa on arvioitu kahdessa faasin 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui kliinisesti vakaita kystistä fibroosia sairastavia potilaita, joiden CFTR-geenissä oli G551D-mutaatio vähintään yhdessä alleelissa ja joiden FEV<sub>1</sub>-arvo oli  $\geq 40$  % ennustetusta.

Molempien tutkimusten potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 150 mg ivakaftoria tai lumelääkettä 12 tunnin välein rasvapitoisen ruoan kanssa 48 viikon ajan omien kystiseen fibroosiin määrättyjen hoitajensa (esim. tobramysiini, dornaasi alfa) lisäksi. Inhaloitavan hypertonisen natriumkloridin käyttö ei ollut sallittua.

Tutkimuksessa 770-102 arvioitiin 161:ä vähintään 12-vuotiasta potilasta, joista 122:lla (75,8 %) oli toisessa alleelissa *F508del*-mutaatio. Tutkimuksen alussa lumeryhmän potilaat käyttivät joitakin lääkevalmisteita useammin kuin ivakaftoriryhmän potilaat. Näitä lääkevalmisteita olivat dornaasi alfa (73,1 % vs. 65,1 %), salbutamoli (53,8 % vs. 42,2 %), tobramysiini (44,9 % vs. 33,7 %) ja salmeteroli/flutikasoni (41,0 % vs. 27,7 %). Lähtötilanteessa potilaiden keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvo oli 63,6 % ennustetusta (vaihteluväli: 31,6–98,2 %) ja keskimääräinen ikä 26 vuotta (vaihteluväli: 12–53 vuotta).

Tutkimuksessa 770-103 arvioitiin 52:a seulontavaiheessa 6–11-vuotiasta potilasta, joiden keskimääräinen (SD) kehonpaino oli 30,9 (8,63) kg ja joista 42:lla (80,8 %) oli toisessa alleelissa *F508del*-mutaatio. Lähtötilanteessa keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvo oli 84,2 % ennustetusta (vaihteluväli: 44,0–133,8 %) ja keskimääräinen ikä 9 vuotta (vaihteluväli: 6–12 vuotta). Kahdeksalla (30,8 %) potilaalla lumelääkeryhmässä ja neljällä (15,4 %) potilaalla ivakaftoria saaneessa ryhmässä FEV<sub>1</sub>-arvo oli lähtötilanteessa alle 70 % ennustetusta.

Primaarinen tehon päätetapahtuma kummassakin tutkimuksessa oli keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta 24 hoitoviikon aikana.

Hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli 10,6 prosenttiyksikköä (8,6, 12,6) tutkimuksessa 770-102 ja 12,5 prosenttiyksikköä (6,6, 18,3) tutkimuksessa 770-103. Hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä suhteellisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli 17,1 % (13,9, 20,2) tutkimuksessa 770-102 ja 15,8 % (8,4, 23,2) tutkimuksessa 770-103. Keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvon muutos (litraa) lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli 0,37 litraa ivakaftoriryhmässä ja 0,01 litraa lumelääkeryhmässä tutkimuksessa 770-102 ja 0,30 litraa ivakaftoriryhmässä ja 0,07 litraa lumelääkeryhmässä tutkimuksessa 770-103. Kummassakin tutkimuksessa parannukset FEV<sub>1</sub>-arvossa alkoivat nopeasti (päivänä 15) ja kestivät aina viikon 48 loppuun asti.

Tutkimuksessa 770-102 hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä 12–17-vuotiailla potilailla oli 11,9 prosenttiyksikköä (5,9, 17,9). Tutkimuksessa 770-103 hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä potilailla, joiden lähtötilanteen FEV<sub>1</sub>-arvo oli yli 90 % ennustetusta, oli 6,9 prosenttiyksikköä (-3,8, 17,6).

Kliinisesti merkityksellisten toissijaisten päätetapahtumien tulokset on esitetty taulukossa 6.

**Taulukko 6: Ivakaftorin vaikutus muihin tehon päätetapahtumiin tutkimuksissa 770-102 ja 770-103**

Päätetapahtuma	Tutkimus 770-102		Tutkimus 770-103	
	Hoitoero <sup>a</sup> (95 % CI)	<i>P</i> -arvo	Hoitoero <sup>a</sup> (95 % CI)	<i>P</i> -arvo
<b>Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta CFQ-R-kyselyn<sup>b</sup> hengitystä koskevan osan pistemäärässä (pistettä)<sup>c</sup></b>				
Viikon 24 loppuun mennessä	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Viikon 48 loppuun mennessä	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
<b>Keuhkojen toiminnan huononemisen suhteellinen riski</b>				
Viikon 24 loppuun mennessä	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Viikon 48 loppuun mennessä	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta kehon painossa (kg)</b>				
Viikolla 24	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
<b>Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta CFQ-R-kyselyn<sup>b</sup> hengitystä koskevan osan pistemäärässä (pistettä)<sup>c</sup></b>				
Viikolla 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
<b>Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta painoindeksissä (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Viikolla 24	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Viikolla 48	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
<b>Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta z-pistemäärissä</b>				
Paino iän mukaan, z-pisteet viikolla 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
Painoindeksi iän mukaan, z-pisteet viikolla 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

CI: luottamusväli; NA: ei analysoitu tapahtumien pienen ilmaantuvuuden vuoksi

<sup>a</sup> Hoitoero = ivakaftorin vaikutus vähennettynä lumelääkkeen vaikutuksella

<sup>b</sup> CFQ-R-kysely: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised on sairausspesifinen, terveyteen liittyvää elämänlaatua kystisessä fibroosissa mittaava kysely.

<sup>c</sup> Tutkimuksen 770-102 tiedot saatiin yhdistetyistä aikuisten/nuorten CFQ-R-kyselyn ja 12–13-vuotiaiden lasten CFQ-R-kyselyn tuloksista. Tutkimuksen 770-103 tiedot saatiin 6–11-vuotiaiden lasten CFQ-R-kyselyn tuloksista.

<sup>d</sup> Riskitiheyksien suhde ajalle, joka edelsi keuhkojen toiminnan huonontumisen ensimmäistä ilmentymää

<sup>e</sup> Alle 20-vuotiailla tutkimuspotilailla (CDC-kasvukäyrät)

*Tutkimus 770-111: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli muita gating-mutaatioita kuin G551D-gating-mutaatio*

Tutkimus 770-111 oli faasin 3, kaksiosainen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaihtovuoroinen tutkimus (osa 1), jota seurasi 16 viikon pituinen avoin jatkovaihe (osa 2). Tutkimuksessa arvioitiin ivakaftorin tehoa ja turvallisuutta kystistä fibroosia sairastaville, vähintään 6-vuotiaille potilaille, joiden *CFTR*-geenissä oli *G970R*-mutaatio tai muu gating-mutaatio kuin *G551D*-gating-mutaatio (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* tai *G1349D*).

Osassa 1 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 150 mg ivakaftoria tai lumelääkettä 12 tunnin välein yhdessä rasvapitoisen ruoan kanssa 8 viikon ajan omien kystisen fibroosin hoitoon

määrättyjen lääkkeidensä lisäksi, minkä jälkeen he vaihtoivat 4–8 viikon hoitovapaan jakson jälkeen toiseen hoitoon toisen 8 viikon ajaksi. Inhaloitavan hypertonisen suolaliuoksen käyttöä ei sallittu. Osassa 2 kaikki potilaat saivat ivakaftoria samalla tavalla kuin osassa 1 vielä 16 viikon ajan. Jatkuvan ivakaftorihoidon kesto oli 24 viikkoa niiden potilaiden kohdalla, jotka oli satunnaistettu osassa 1 lumelääke-ivakaftori-hoitojärjestykseen, ja 16 viikkoa niiden potilaiden kohdalla, jotka oli satunnaistettu osassa 1 ivakaftori-lumelääke-hoitojärjestykseen.

Mukaan otettiin 39 potilasta (keskimääräiseltä iältään 23 vuotta), joiden lähtötilanteen FEV<sub>1</sub>-arvo oli  $\geq 40$  % ennustetusta (keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvo oli 78 % ennustetusta [vaihteluväli: 43–119 %]). Heistä 62 %:lla (24/39) oli toisen alleelin *F508del-CFTR*-mutaatio. Yhteensä 36 potilasta jatkoi osassa 2 (18 hoitojärjestystä kohden).

Tutkimuksen 770-111 osassa 1 keskimääräinen lähtötilanteen prosenttiarvo ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta lumelääkehoitoa saaneilla potilailla oli 79,3 % ja ivakaftoria saaneilla potilailla 76,4 %. Keskimääräinen lähtötilanteen jälkeinen kokonaisarvo oli 76,0 % lumelääkeryhmän ja 83,7 % ivakaftoriryhmän potilailla. Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta (primaarinen tehon päätemuuttuja) oli 7,5 % ivakaftorijaksolla ja -3,2 % lumelääkejaksolla. Ivakaftori- ja lumelääkehoitojen havaittu hoitoero oli 10,7 % (95 % CI: 7,3, 14,1;  $P < 0,0001$ ).

Ivakaftorin vaikutus tutkimuksen 770-111 kokonaisväestöön (mukaan lukien toissijaiset päätetapahtumat painoindeksin absoluuttinen muutos 8. hoitoviikon kohdalla ja absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärässä 8. hoitoviikon loppuun mennessä) ja yksittäisten mutaatioiden mukaan (absoluuttiset muutokset hien kloridissa ja prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta viikolla 8) on esitetty taulukossa 7. Kliinisten (prosenttiarvo ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta) ja farmakodynaamisten (hien kloridi) vasteiden perusteella ivakaftorin tehoa potilailla, joilla oli *G970R*-mutaatio, ei voitu osoittaa.

**Taulukko 7: Ivakaftorin vaikutus tehon muuttujiin kokonaispopulaatioissa ja spesifisiin CFTR-mutaatioihin**

Absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV <sub>1</sub> -arvosta	Painoindeksi (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärä (pistettä)
Viikon 8 loppuun mennessä	Viikolla 8	Viikon 8 loppuun mennessä
Kaikki potilaat (N = 39)		
Keskimääräinen (95 % CI) muutos lähtötilanteesta ivakaftoria vs. lumelääkettä saaneilla potilailla:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
<b>Potilaat ryhmiteltyinä mutaatiotyyppien mukaan (n)</b>		
Keskimääräinen (pienin, suurin) muutos lähtötilanteesta ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla viikolla 8*:		
Mutaatio (n)	Hien kloridin absoluuttinen muutos (mmol/l)	Absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV <sub>1</sub> -arvosta (prosenttiyksikköä)
	Viikolla 8	Viikolla 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>#</sup> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 <sup>††</sup> (-71, -54)	5 (-3, 13)

\* Tilastollista testausta ei suoritettu yksittäisten mutaatioiden pienten lukumäärien vuoksi.

† Tulokset on saatu yhdeltä potilaalta, jolla oli *G551S*-mutaatio; tiedot ovat viikon 8 kohdalta.

†† n = 3 hien kloridin absoluuttisen muutoksen analyysissa.

# Aiheuttaa silmukointivirheen, mistä syystä solun pinnalla on niukasti tai ei ollenkaan CFTR-proteiinia.

Tutkimuksen 770-111 osassa 2 keskimääräinen (SD) absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta 16 viikon jatkuvan ivakaftorihoiton jälkeen (potilaat, jotka satunnaistettiin ivakaftori-lumelääke-hoitojärjestykseen osassa 1) oli 10,4 % (13,2 %). Seurantakäynnillä 4 viikkoa ivakaftorin annon päättymisen jälkeen keskimääräinen (SD) absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta osan 2 viikolta 16 oli -5,9 % (9,4 %). Potilailla, jotka satunnaistettiin lumelääke-ivakaftori-hoitojärjestykseen osassa 1, todettiin lisäksi 3,3 %:n (9,3 %) keskimääräinen (SD) muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta ivakaftorin 16 lisähoitoviikon jälkeen. Seurantakäynnillä 4 viikkoa ivakaftorin annon päättymisen jälkeen keskimääräinen (SD) absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta osan 2 viikolta 16 oli -7,4 % (5,5 %).

Tutkimus 770-104: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joiden CFTR-geenissä on F508del-mutaatio

Tutkimus 770-104 (osa A) oli 16 viikkoa kestävä, 4:1-satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu faasin 2 rinnakkaisryhmätutkimus ivakaftorilla (150 mg 12 tunnin välein). Tutkimukseen osallistui 140 kystistä fibroosia sairastavaa vähintään 12-vuotiasta potilasta, jotka olivat homosygoottisia CFTR-geenin *F508del*-mutaation suhteen ja joiden FEV<sub>1</sub>-arvo oli  $\geq 40$  % ennustetusta.

Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 16 loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta (primaarinen tehon päätetapahtuma) oli 1,5 prosenttiyksikköä ivakaftoriryhmässä ja -0,2 prosenttiyksikköä lumelääkeryhmässä. Arvioitu hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli 1,7 prosenttiyksikköä (95 % CI: -0,6, 4,1); tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $P = 0,15$ ).

### Tutkimus 770-105: Avoin jatkotutkimus

Tutkimuksen 770-105 potilaat, jotka saivat lumelääkehoitoa tutkimusten 770-102 ja 770-103 päättyessä, vaihtoivat ivakaftorihoitoon, ja ivakaftorihoitoa saaneet jatkoivat sitä vähintään 96 viikon ajan. Näin ivakaftorihoidon pituus oli vähintään 96 viikkoa lumelääke-ivakaftori-ryhmän potilaille ja vähintään 144 viikkoa ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaille.

Tutkimuksesta 770-102 tutkimukseen 770-105 jatkoi 144 potilasta, joista 67 oli lumelääke-ivakaftori-ryhmässä ja 77 ivakaftori-ivakaftori-ryhmässä. Tutkimuksesta 770-103 tutkimukseen 770-105 jatkoi 48 potilasta, joista 22 oli lumelääke-ivakaftori-ryhmässä ja 26 ivakaftori-ivakaftori-ryhmässä.

Taulukossa 8 on esitetty tulokset keskimääräisestä (SD) absoluuttisesta muutoksesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta kummassakin potilasryhmässä. Ivakaftori-lumelääke-ryhmän lähtötilanteen prosenttiarvo ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta on saatu tutkimuksesta 770-105 ja ivakaftori-ivakaftori-ryhmän vastaava arvo tutkimuksista 770-102 ja 770-103.

**Taulukko 8: Ivakaftorin vaikutus prosenttiarvoon ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta tutkimuksessa 770-105**

Alkuperäinen tutkimus ja hoitoryhmä	Ivakaftorihoidon pituus (viikkoa)	Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV <sub>1</sub> -arvosta (prosenttiyksikköä)	
		N	Keskiarvo (SD)
<b>Tutkimus 770-102</b>			
<b>Ivakaftori</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Lumelääke</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Tutkimus 770-103</b>			
<b>Ivakaftori</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Lumelääke</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	96	21	10,5 (11,5)

\* Sokkoutetun, kontrolloidun, 48 viikon pituisen faasin 3 tutkimuksen aikana annettu hoito.

<sup>†</sup> Muutos aikaisemman tutkimuksen lähtötilanteesta 48 viikon lumelääkehoidon jälkeen.

Kun keskimääräistä (SD) absoluuttista muutosta prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta verrataan tutkimuksesta 770-102 tutkimukseen 770-105 jatkaneiden ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaiden (n = 72) lähtötilanteen arvoon, muutos oli 0,0 % (9,05). Ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilailla (n = 25), jotka siirtyivät tutkimuksesta 770-103, muutos oli puolestaan 0,6 % (9,1). Tämä osoittaa, että ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaiden ensimmäisessä tutkimuksessa viikolla 48 havaittu parannus prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta (päivästä 0 viikon 48 loppuun mennessä) säilyi viikon 144 loppuun asti. Lisäparannusta tutkimuksen 770-105 aikana (viikosta 48 viikon 144 loppuun mennessä) ei tapahtunut.

Tutkimuksen 770-102 lumelääke-ivakaftori-ryhmän potilailla keuhkojen toiminnan huonontumisten vuotuistettu tiheys oli korkeampi alkuperäisessä tutkimuksessa potilaiden saadessa lumelääkettä (1,34 tapahtumaa/vuosi) kuin seuraavassa tutkimuksessa 770-105, jolloin potilaat siirtyivät saamaan ivakaftoria (0,48 tapahtumaa/vuosi päivästä 1 viikkoon 48 ja 0,67 tapahtumaa/vuosi viikosta 48 viikkoon 96). Tutkimuksen 770-102 ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilailla keuhkojen toiminnan huonontumisten vuotuistettu tiheys oli 0,57 tapahtumaa/vuosi päivästä 1 viikkoon 48, jolloin potilaat saivat ivakaftoria. Kun potilaat siirrettiin tutkimukseen 770-105, keuhkojen toiminnan huonontumisten vuotuistettu tiheys oli 0,91 tapahtumaa/vuosi päivästä 1 viikkoon 48 ja 0,77 tapahtumaa/vuosi viikosta 48 viikkoon 96.

Tutkimuksesta 770-103 siirtyneillä potilailla tapahtumien lukumäärä kaiken kaikkiaan oli pieni.

Tutkimus 770-110: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli CFTR-geenin R117H-mutaatio

Tutkimuksessa 770-110 arvioitiin 69:ää vähintään 6-vuotiasta potilasta, joista 53:lla (76,8 %) oli *F508del*-mutaatio toisessa alleelissa. Vahvistettu *R117H*-poly-T-variantti oli 38 potilaalla *5T* ja 16 potilaalla *7T*. Lähtötilanteessa keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvo oli 73 % ennustetusta (vaihteluväli: 32,5–105,5 %) ja keskimääräinen ikä 31 vuotta (vaihteluväli: 6–68 vuotta). Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 24. viikon loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta (primaarinen tehon päätetapahtuma) oli 2,57 prosenttiyksikköä ivakaftoriryhmässä ja 0,46 prosenttiyksikköä lumelääkeryhmässä. Arvioitu hoitoero ivakaftori- ja lumelääkeryhmien välillä oli 2,1 prosenttiyksikköä (95 % CI: -1,1, 5,4).

Vähintään 18-vuotiaille potilaille tehtiin etukäteen suunniteltu alaryhmäanalyysi (26 potilasta lumelääkeryhmässä ja 24 potilasta ivakaftoriryhmässä). Ivakaftorihoidon aikaansaama keskimääräinen absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta viikon 24 loppuun mennessä oli 4,5 prosenttiyksikköä ivakaftoriryhmässä ja -0,46 prosenttiyksikköä lumelääkeryhmässä. Arvioitu hoitoero ivakaftori- ja lumelääkeryhmien välillä oli 5,0 prosenttiyksikköä (95 % CI: 1,1, 8,8).

Alaryhmäanalyysissä potilaille, joilla oli vahvistettu geneettinen variantti *R117H-5T*, ero keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli 5,3 % (95 % CI: 1,3, 9,3). Potilailla, joilla oli vahvistettu geneettinen variantti *R117H-7T*, hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli 0,2 % (95 % CI: -8,1, 8,5).

Toissijaisten tehon muuttujien suhteen hoitoeroa ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä ei havaittu painoindeksin (BMI) absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta hoitoviikolla 24 eikä ajassa keuhkojen toiminnan huonontumisen ensimmäiseen ilmentymään. Hoitoeroja havaittiin absoluuttisessa muutoksessa CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärässä hoitoviikon 24 loppuun mennessä (hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli 8,4 [95 % CI: 2,2, 14,6] pistettä) ja hien kloridin keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta (ks. Farmakodynaamiset vaikutukset).

*Ivakaftori yhdistelmähoidossa tetsakaftori/ivakaftorin tai ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa*

Ivakaftorin tehoa ja turvallisuutta yhdistelmähoidossa tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän kanssa kystistä fibroosia sairastavilla potilailla iältään vähintään 12 vuotta arvioitiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa: 24 viikkoa kestäneessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 504 potilasta, jotka olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen (tutkimus 661-106), ja satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkkeellä ja ivakaftorilla kontrolloidussa, kaksivaiheisessa, kolmea hoitoa käyttäneessä, 8 viikkoa kestäneessä vaihtovuoroisessa tutkimuksessa, johon osallistui 244 potilasta, jotka olivat heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja joilla oli lisäksi CFTR-jäännösaktiivisuuteen liittyvä toinen mutaatio (tutkimus 661-108). Yhdistelmähoidon pitkäaikaisturvallisuutta ja -tehoa arvioitiin lisäksi molemmissa potilasryhmissä 96 viikkoa kestäneessä avoimessa, pitkäaikaisessa rollover-jatkotutkimuksessa (tutkimus 661-110). Lisätietoja on tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmävalmisteen valmisteyhteenvedossa.

Ivakaftorin teho ja turvallisuus yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa vähintään 12-vuotiaille potilaille osoitettiin kolmessa faasin 3 tutkimuksessa, jotka olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, lumekontrolloituja (potilaat olivat heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja heillä oli toisessa alleelissa minimal function [MF] -mutaatio, n = 403) ja aktiivikontrolloituja (potilaat olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen, n = 107, tai heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja heillä oli toisessa alleelissa gating- tai CFTR-jäännösaktiivisuuteen liittyvä mutaatio, n = 258). Tutkimusten pituudet olivat 24 viikkoa (tutkimus 445-102), 4 viikkoa (tutkimus 445-103) ja 8 viikkoa (tutkimus 445-104). Kaikkien tutkimusten potilaat soveltuivat osallistumaan avoimiin, pitkäaikaisiin jatkotutkimuksiin (tutkimus 445-105 tai tutkimus 445-110). Ks. lisätietoja ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin valmisteyhteenvedosta.



## Pediatriset potilaat

### *Ivakaftori yhdistelmähoidossa tetsakaftori/ivakaftorin kanssa*

Tehoa ja turvallisuutta 6 – <12-vuotiailla potilailla (keski-ikä 8,6 vuotta) arvioitiin 8 viikon pituisessa kaksoissokkoutetussa faasin 3 tutkimuksessa, johon osallistui 67 potilasta (tutkimus 661-115). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 4:1 joko ivakaftoriryhmään tai johonkin tutkimuksen sokkoryhmistä. 42 potilaalla oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio (F/F) ja 12 potilaalla heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja toinen residuaaliseen CFTR-proteiinin toimintaan yhdistetty mutaatio (F/RF). Potilaat soveltuivat osallistumaan avoimeen, 96 viikon pituiseen jatkotutkimukseen (tutkimus 661-116 osa A). Ks. lisätiedot tetsakaftori/ivakaftorin valmisteyhteenvedosta.

### *Ivakaftori yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa*

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta 6 – <12-vuotiailla potilailla (n = 66) ja 2 – <6-vuotiailla potilailla (n = 75), joilla oli vähintään yksi *F508del*-mutaatio, arvioitiin kahdessa 24 viikon pituisessa avoimessa tutkimuksessa (tutkimus 445-106 ja tutkimus 445-116). Ks. lisätiedot ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin valmisteyhteenvedosta.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ivakaftorin farmakokinetiikka on samankaltainen terveissä aikuisissa tutkimushenkilöissä ja kystistä fibroosia sairastavissa potilaissa.

Terveille, ei-paastonneille vapaaehtoisille suun kautta annetun 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen AUC-arvo ( $\pm$ SD) oli 10,60 (5,26)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ja keskimääräinen  $C_{\text{max}}$ -arvo ( $\pm$ SD) 0,768 (0,233)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Kun ivakaftoria annettiin 12 tunnin välein, vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutettiin päiviin 3–5 mennessä, kumulaatiokerroimen ollessa 2,2–2,9.

### Imeytyminen

Kun ivakaftoria annettiin suun kautta toistuvasti 12 tunnin välein, altistus suureni yleensä annoksen kasvun (25 mg:sta 450 mg:aan) mukaisesti. Rasvapitoisen ruoan kanssa annettuna ivakaftorialtistus kasvoi noin 2,5–4-kertaisesti. Yhdessä tetsakaftorin ja eleksakaftorin kanssa annetun ivakaftorin AUC-arvon nousu oli samankaltainen (noin kolminkertainen ja vastaavasti 2,5–4-kertainen). Kun ivakaftori annetaan monoterapiana tai yhdistelmähoidossa tetsakaftori/ivakaftorin tai ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa, se on annettava rasvapitoisen ruoan kanssa. Ei-paastonneista mitatun  $T_{\text{max}}$ -arvon mediaani (vaihteluväli) on noin 4,0 (3,0, 6,0) tuntia.

Ivakaftorirakeilla ( $2 \times 75$  mg:n annospussit) oli samankaltainen biologinen hyötyosuus kuin 150 mg:n tabletilla, kun ne annettiin rasvapitoisen ruoan kanssa terveille aikuisille koehenkilöille. Rakeiden ja tablettien pienimmän neliösumman menetelmällä mitattu geometristen keskiarvojen suhde (90 % CI) oli  $AUC_{0-\infty}$ -arvon osalta 0,951 (0,839, 1,08) ja  $C_{\text{max}}$ -arvon osalta 0,918 (0,750, 1,12). Ruoan vaikutus ivakaftorin imeytymiseen on sama molempien lääkemuotojen kohdalla (tabletit ja rakeet).

### Jakautuminen

Ivakaftori sitoutuu noin 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja albumiiniin. Ivakaftori ei sitoudu ihmisen punasoluihin. Kun terveille, ei-paastonneissa tilassa oleville tutkimushenkilöille annettiin 150 mg:n annos ivakaftoria suun kautta 12 tunnin välein 7 vuorokauden ajan, näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo ( $\pm$ SD) oli 353 (122) litraa.

### Biotransformaatio

Ivakaftori metaboloituu laajasti ihmisessä. *In vitro* ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että ivakaftori metaboloituu pääasiassa CYP3A:n avulla. M1 ja M6 ovat ivakaftorin kaksi päämetaboliittia ihmisessä.

M1:n voimakkuus on noin 1/6 ivakaftorin voimakkuudesta, ja metaboliitin katsotaan olevan farmakologisesti aktiivinen. M6:n voimakkuus on alle 1/50 ivakaftorin voimakkuudesta, ja metaboliitin ei katsota olevan farmakologisesti aktiivinen.

CYP3A4\*22:n heterotsygoottisen genotyypin vaikutus ivakaftori-, tetsakaftori- ja eleksakaftorialtistukseen on yhdenmukainen samanaikaisesti annettavan heikon CYP3A:n estäjän vaikutuksen kanssa, joka ei ole kliinisesti merkityksellinen. Ivakaftorin, tetsakaftorin tai eleksakaftorin annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena. Vaikutuksen CYP3A4\*22:n homotsygoottisen genotyypin potilaisiin odotetaan olevan voimakkaampi. Tietoja tällaisista potilaista ei kuitenkaan ole saatavissa.

### Eliminaatio

Suurin osa terveille vapaaehtoisille suun kautta annetusta ivakaftorista (87,8 %) eliminoitui ulosteen mukana metabolisen muuntumisen jälkeen. Päämetaboliitit M1 ja M6 muodostivat noin 65 % eliminoidusta kokonaisannoksesta, josta M1:n osuus oli 22 % ja M6:n osuus 43 %. Ivakaftorin erittyminen virtsan kautta muuttumattomana kanta-aineena oli merkityksetöntä. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 12 tuntia kerta-annoksen jälkeen ei-paastonneessa tilassa. Ivakaftorin näennäinen puhdistuma (CL/F) oli samankaltainen terveissä tutkimushenkilöissä ja kystistä fibroosia sairastavissa potilaissa. Puhdistuman keskiarvo ( $\pm$ SD) 150 mg:n kerta-annoksella oli 17,3 (8,4) l/h terveissä tutkimushenkilöissä.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ivakaftorin farmakokinetiikka on yleensä lineaarista aikaan tai annokseen nähden välillä 25–250 mg.

### Erityisväestöt

#### *Maksan vajaatoiminta*

Ivakaftorin 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavista aikuispotilaista (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) mitattu ivakaftorin  $C_{max}$  oli samankaltainen (keskiarvo [ $\pm$ SD] 0,735 [0,331]  $\mu$ g/ml) kuin terveillä, demografisesti vastaavilla tutkimushenkilöillä, mutta ivakaftorin  $AUC_{0-\infty}$  oli noin kaksi kertaa suurempi (keskiarvo [ $\pm$ SD] 16,80 [6,14]  $\mu$ g·h/ml). Simulaatiot, joilla ennustettiin ivakaftorialtistusta vakaassa tilassa, osoittivat, että vähentämällä annosta 12 tunnin välein annettavasta 150 mg:sta kerran vuorokaudessa annettavaan 150 mg:aan, kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden vakaan tilan  $C_{min}$ -arvot vastaisivat niiltä aikuisilta mitattuja, joiden maksan toiminta oli normaali ja jotka saivat 150 mg:n annoksen 12 tunnin välein.

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) sairastavilla potilailla ivakaftorin  $AUC$ -arvo suureni noin 50 %:lla sen jälkeen, kun potilaille annettiin 10 vuorokauden ajan useita annoksia joko tetsakaftoria ja ivakaftoria tai ivakaftoria, tetsakaftoria ja eleksakaftoria.

Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka C, pistemäärä 10–15) vaikutusta ivakaftorin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Ei tiedetä, missä määrin altistus suurenee näillä potilailla, mutta altistuksen odotetaan olevan suurempi kuin mitä kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla on todettu.

Ohjeet asianmukaisesta käytöstä ja annosmuutoksista, ks. taulukko 3 kohdasta 4.2.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Ivakaftorilla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Ihmisellä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa ivakaftoria käytettiin monoterapiana, ivakaftorin ja sen metaboliittien eliminaatio virtsan kautta oli minimaalista (vain 6,6 % kokonaisradioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta). Merkityksetön määrä ivakaftoria erittyi virtsaan

muuttumattomana kanta-aineena (vähemmän kuin 0,01 % suun kautta annetun 500 mg:n kertaannoksen jälkeen).

Annoksen muuttamista ei suositella lievässä ja kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Varovaisuutta suositellaan, kun ivakaftoria annetaan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiniinin puhdistuma enintään 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Rotu*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta ivakaftorin farmakokineetiikkaan valkoihoisilla (n = 379) tai ei-valkoihoisilla (n = 29) potilailla.

#### *Sukupuoli*

Ivakaftorin farmakokineettiset parametrit ovat miehillä ja naisilla samankaltaiset.

#### *Iäkkäät*

Ivakaftorin kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana riittävästi vähintään 65-vuotiaita potilaita sen määrittämiseen, ovatko farmakokineettiset parametrit tässä ikäryhmässä samanlaiset kuin nuoremmilla aikuisilla vai ei.

Yhdessä tetsakaftorin kanssa annetun ivakaftorin farmakokineettiset parametrit iäkkäillä potilailla (65–72-vuotiaat) ovat verrattavissa nuoremmilla aikuisilla todettuihin parametreihin.

#### Pediatriset potilaat

Kompartmentaalisella analyysillä määritetty ennustettu ivakaftorialtistus, joka perustuu faasin 2 ja 3 tutkimuksissa havaittuihin ivakaftoripitoisuuksiin, on esitetty ikäryhmittäin taulukossa 9.

**Taulukko 9: Keskimääräinen (SD) ivakaftorialtistus ikäryhmittäin**

<b>Ikäryhmä</b>	<b>Annos</b>	<b>C<sub>min, ss</sub> (µg/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/ml)</b>
1 kuukausi – <2 kuukautta (≥3 kg)*	13,4 mg 24 tunnin välein	0,300 (0,221) †	5,84 (2,98) †
2 kuukautta – <4 kuukautta (≥3 kg)*	13,4 mg 12 tunnin välein	0,046 (0,266) †	6,45 (3,43) †
4 kuukautta – <6 kuukautta (≥5 kg)*	25 mg 12 tunnin välein	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 kuukautta – <12 kuukautta (≥5 kg – <7 kg) ‡	25 mg 12 tunnin välein	0,336	5,41
6 kuukautta – <12 kuukautta (7 kg – <14 kg)	50 mg 12 tunnin välein	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 kuukautta – <24 kuukautta (7 kg – <14 kg)	50 mg 12 tunnin välein	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 kuukautta – <24 kuukautta (≥14 kg – <25 kg)	75 mg 12 tunnin välein	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2–5-vuotiaat (<14 kg)	50 mg 12 tunnin välein	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)

Ikäryhmä	Annos	C <sub>min, ss</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/ml)
2–5-vuotiaat (≥14 kg – <25 kg)	75 mg 12 tunnin välein	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6–11-vuotiaat <sup>§</sup> (≥14 kg – <25 kg)	75 mg 12 tunnin välein	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6–11-vuotiaat <sup>§</sup> (≥25 kg)	150 mg 12 tunnin välein	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12–17-vuotiaat	150 mg 12 tunnin välein	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Aikuiset (≥18-vuotiaat)	150 mg 12 tunnin välein	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

\* 1 – <6 kuukauden ikäisten potilaiden gestatioikä oli ≥37 viikkoa.

† Altistukset 1 – <4 kuukauden ikäisillä potilailla ovat ennusteita, jotka perustuvat fysiologisen farmakokineettisen mallin mukaisesti, tästä ikäryhmästä saatuja tietoja hyödyntäviin simulaatioihin.

‡ Arvot perustuvat yhden potilaan tietoihin; keskihajontaa ei raportoitu.

§ Altistukset 6–11-vuotiailla potilailla ovat ennusteita, jotka perustuvat populaatiofarmakokineettisen mallin mukaisesti, tästä ikäryhmästä saatuja tietoja hyödyntäviin simulaatioihin.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### Tiineys ja hedelmällisyys

Ivakaftoriin liittyi vähäistä rakkularauhasten painon laskua, hedelmällisyyden kokonaisindeksin ja tiineyksien lukumäärän laskua naaraila, jotka pariutuivat hoidettujen urosten kanssa, sekä keltarauhasten määrän ja implantaatiopaikkojen määrän merkittävää laskua ja sen seurauksena poikueiden keskimääräisen koon pienenemistä ja elinkelpoisten alkuiden määrän vähenemistä hoidetuilla naaraila. Hedelmällisyyttä koskevien löydösten haittavaikutuksetonta altistustasoa kuvaavan NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 4-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille käytettäessä ivakaftori-monoterapiaa aikuisilla ihmisillä, jotka saavat suurinta ihmiselle suositeltua annosta (MRHD). Ivakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien ja kaniinien istukan.

#### Peri- ja postnataalin kehitys

Ivakaftori pienensi eloonjäämis- ja imetyksindeksejä ja alensi poikasten painoa. Elinkelpoisuuden ja jälkeläisten kasvun NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 3-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille käytettäessä ivakaftori-monoterapiaa aikuisilla ihmisillä, jotka saavat suurinta ihmiselle suositeltua annosta.

#### Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset

Kaihilöydöksiä todettiin nuorilla rotilla, joille oli annettu syntymän jälkeisinä päivinä 7–35 ivakaftoria annoksina, jotka vastasivat 0,22-kertaista ihmisen altistusta suurimmalla ihmiselle suositellulla annoksella ivakaftorin ja sen metaboliittien systeemisen altistuksen perusteella ivakaftori-monoterapiassa. Tätä löydöstä ei ole todettu tiineysajan päivinä 7–17 ivakaftorihoitoa saaneiden naarasrottien sikiöillä, rotan poikasilla, jotka altistuivat ivakaftorille maidon kautta syntymän jälkeiseen päivään 20 asti, 7 viikon ikäisillä rotilla, eikä 3,5–5 kuukauden ikäisillä koirilla, joita hoidettiin ivakaftorilla. Näiden löydösten mahdollista merkitystä ihmiselle ei tunneta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Laktoosimonohydraatti  
Hypromelloosiasetaattisuksinaatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli (PEG 3350)  
Talkki  
Indigokarmiinalumiinilakka (E132)  
Karnaubavaha

#### Painomuste

Sellakka  
Musta rautaoksidi (E172)  
Propyleeniglykoli (E1520)  
Väkevä ammoniakkiliuos

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

4 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lämpömuovattu (polyklooritrifluoroetyleni [PCTFE]/folio) läpipainopakkaus tai suuritiheyksinen polyetyleenipullo (HDPE), jossa on polypropyleenista valmistettu turvasuljin, foliolla vuorattu induktiotiiviste ja molekyylliseula kuivatteena.

#### Kalydeco 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavissa:

- 28 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä läpipainolevypakkaus

#### Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavissa:

- 28 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä läpipainolevypakkaus

- 56 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä läpipainopakkaus
- 56 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä pullo

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. heinäkuuta 2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. huhtikuuta 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 13,4 mg, rakeet, annospussi  
Kalydeco 25 mg, rakeet, annospussi  
Kalydeco 50 mg, rakeet, annospussi  
Kalydeco 59,5 mg, rakeet, annospussi  
Kalydeco 75 mg, rakeet, annospussi

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kalydeco 13,4 mg, rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 13,4 mg ivakaftoria.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi annospussi sisältää 19,7 mg laktoosimonohydraattia.

Kalydeco 25 mg, rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 25 mg ivakaftoria.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi annospussi sisältää 36,6 mg laktoosimonohydraattia.

Kalydeco 50 mg, rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 50 mg ivakaftoria.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi annospussi sisältää 73,2 mg laktoosimonohydraattia.

Kalydeco 59,5 mg, rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 59,5 mg ivakaftoria.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi annospussi sisältää 87,3 mg laktoosimonohydraattia.

Kalydeco 75 mg, rakeet, annospussi

Yksi annospussi sisältää 75 mg ivakaftoria.

*Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan*

Yksi annospussi sisältää 109,8 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet, annospussi (rakeet)

Valkoiset tai lähes valkoiset rakeet, joiden läpimitta on noin 2 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kalydeco-rakeet on tarkoitettu:

- monoterapiana sellaisten kystistä fibroosia (CF) sairastavien vähintään 1 kuukauden ikäisten ja 3 kg – <25 kg painavien imeväisten, taaperoiden ja lasten hoitoon, joilla on *R117H-CFTR*-mutaatio tai yksi seuraavista (luokan III) gating-mutaatioista *CFTR*-geenissä: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R* (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- yhdistelmähoitona ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa kystisen fibroosin (CF) hoitoon sellaisille 2 – <6 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille, joilla on vähintään yksi *F508del*-mutaatio *CFTR*-geenissä (ks. kohta 5.1).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Kalydeco-valmistetta saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta kystisen fibroosin hoidosta. Jos potilaan genotyyppi ei ole tiedossa, ennen hoidon aloittamista on käytettävä täsmällistä ja validoitua genotyypitysmenetelmää käyttöaiheen mukaisen mutaation olemassaolon vahvistamiseksi vähintään yhdessä *CFTR*-geenin alleelissa (ks. kohta 4.1). *R117H*-mutaation yhteydessä havaitun poly-T-variantin faasi tulee määrittää paikallisten kliinisten suositusten mukaisesti.

#### Annostus

Annostussuositukset on annettu taulukossa 1.

**Taulukko 1: Annostussuositukset**

Ikä	Paino	Aamuannos	Ilta-annos
<b>Ivakaftori monoterapiana</b>			
1 kuukausi – <2 kuukautta	≥3 kg	Yksi annospussi ivakaftori 13,4 mg -rakeita	Ei ilta-annosta
2 kuukautta – <4 kuukautta	≥3 kg	Yksi annospussi ivakaftori 13,4 mg -rakeita	Yksi annospussi ivakaftori 13,4 mg -rakeita
4 kuukautta – <6 kuukautta	≥5 kg	Yksi annospussi ivakaftori 25 mg -rakeita	Yksi annospussi ivakaftori 25 mg -rakeita
≥6 kuukautta	≥5 kg – <7 kg	Yksi annospussi ivakaftori 25 mg -rakeita	Yksi annospussi ivakaftori 25 mg -rakeita
	≥7 kg – <14 kg	Yksi annospussi ivakaftori 50 mg -rakeita	Yksi annospussi ivakaftori 50 mg -rakeita
	≥14 kg – <25 kg	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg -rakeita	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg -rakeita
	≥25 kg	Ks. lisätietoja Kalydeco-tablettien valmisteyhteenvedosta	



Ikä	Paino	Aamuannos	Ilta-annos
<b>Ivakaftori monoterapiana</b>			
<b>Ivakaftori yhdistelmähoitona ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa</b>			
2 vuotta – <6 vuotta	10 kg – <14 kg	Yksi annospussi ivakaftori 60 mg/tetsakaftori 40 mg/eleksakaftori 80 mg -rakeita	Yksi annospussi ivakaftori 59,5 mg - rakeita
	≥14 kg	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -rakeita	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg -rakeita

Aamu- ja ilta-annos on otettava rasvapitoisen ruoan kanssa ja annosvälin on oltava noin 12 tuntia (ks. Antotapa).

#### *Unohtunut annos*

Jos on kulunut enintään 6 tuntia siitä, kun aamu- tai ilta-annos unohtui, potilasta on neuvottava ottamaan se mahdollisimman pian ja sen jälkeen ottamaan seuraava annos tavanomaiseen, annosaikataulun mukaiseen aikaan. Jos on kulunut yli 6 tuntia siitä, kun annos tavallisesti otetaan, potilasta on neuvottava odottamaan seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen.

Jos potilas saa Kalydeco-valmistetta yhdistelmähoitossa, häntä on neuvottava olemaan ottamatta useampaa kuin yksi annos kumpaakaan lääkevalmistetta samanaikaisesti.

#### *CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö*

Samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa ivakaftorin annosta on muutettava taulukon 2 ohjeiden mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

**Taulukko 2: Annostussuositukset kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä**

Ikä/paino	Kohtalaiset CYP3A:n estäjät	Voimakkaat CYP3A:n estäjät
<b>Ivakaftori monoterapiana</b>		
1 – <6 kuukauden ikäiset	<b>Käyttöä ei suositella.</b>	<b>Käyttöä ei suositella.</b>
Vähintään 6 kuukauden ikäiset, ≥5 kg – <7 kg	Yksi annospussi ivakaftori 25 mg -rakeita kerran vuorokaudessa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Yksi annospussi ivakaftori 25 mg -rakeita kaksi kertaa viikossa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
Vähintään 6 kuukauden ikäiset, ≥7 kg – <14 kg	Yksi annospussi ivakaftori 50 mg -rakeita kerran vuorokaudessa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Yksi annospussi ivakaftori 50 mg -rakeita kaksi kertaa viikossa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
Vähintään 6 kuukauden ikäiset, ≥14 kg – <25 kg	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg -rakeita kerran vuorokaudessa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg -rakeita kaksi kertaa viikossa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.

Ikä/paino	Kohtalaiset CYP3A:n estäjät	Voimakkaat CYP3A:n estäjät
<b>Ivakaftori yhdistelmähoitona ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa</b>		
2 – <6-vuotiaat, 10 kg – <14 kg	Joka päivä vuorotellen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Yksi aamuannospussi ivakaftori 60 mg/tetsakaftori 40 mg/eleksakaftori 80 mg -rakeita ensimmäisenä päivänä</li> <li>Yksi aamuannospussi ivakaftori 59,5 mg -rakeita seuraavana päivänä</li> </ul> Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Yksi annospussi ivakaftori 60 mg/tetsakaftori 40 mg/eleksakaftori 80 mg -rakeita kaksi kertaa viikossa. Antovälin on oltava noin 3–4 vuorokautta.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
2 – <6-vuotiaat, ≥14 kg	Joka päivä vuorotellen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Yksi aamuannospussi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -rakeita ensimmäisenä päivänä</li> <li>Yksi aamuannospussi ivakaftori 75 mg -rakeita seuraavana päivänä</li> </ul> Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -rakeita kaksi kertaa viikossa. Antovälin on oltava noin 3–4 vuorokautta.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.

### Erityisväestöt

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Varovaisuutta suositellaan käytettäessä Kalydeco-valmistetta vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinin puhdistuma korkeintaan 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2.)

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A) sairastaville vähintään 6 kuukauden ikäisille potilaille. Ivakaftorihoitoa ei suositella 1 – <6 kuukauden ikäisille potilaille riippumatta maksan vajaatoiminnan vaikeusasteesta.

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastaville potilaille ivakaftorin annosta on muutettava taulukon 3 ohjeiden mukaan (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

### **Taulukko 3: Annostussuositukset kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille**

Ikä/paino	Kohtalainen (Child-Pugh-luokka B)	Vaikea (Child-Pugh-luokka C)
<b>Ivakaftori monoterapiana</b>		
1 – <6 kuukauden ikäiset	<b>Käyttöä ei suositella.</b>	<b>Käyttöä ei suositella.</b>
Vähintään 6 kuukauden ikäiset, ≥5 kg – <7 kg	Yksi annospussi ivakaftori 25 mg -rakeita kerran vuorokaudessa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	<b>Käyttöä ei suositella</b> , ellei hyötyjen odoteta olevan riskejä suuremmat.  Käytön tapauksessa yksi annospussi ivakaftori 25 mg -rakeita joka toinen päivä tai harvemmin kliinisen vasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.

<b>Ikä/paino</b>	<b>Kohtalainen (Child-Pugh-luokka B)</b>	<b>Vaikea (Child-Pugh-luokka C)</b>
Vähintään 6 kuukauden ikäiset, $\geq 7$ kg – $< 14$ kg	Yksi annospussi ivakaftori 50 mg -rakeita kerran vuorokaudessa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	<b>Käyttöä ei suositella</b> , ellei hyötyjen odoteta olevan riskejä suuremmat.  Käytön tapauksessa yksi annospussi ivakaftori 50 mg -rakeita joka toinen päivä kliinisen vasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
Vähintään 6 kuukauden ikäiset, $\geq 14$ kg – $< 25$ kg	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg -rakeita kerran vuorokaudessa.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	<b>Käyttöä ei suositella</b> , ellei hyötyjen odoteta olevan riskejä suuremmat.  Käytön tapauksessa yksi annospussi ivakaftori 75 mg -rakeita joka toinen päivä kliinisen vasteen ja potilaan sietokyvyn mukaan.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.
<b>Ivakaftori yhdistelmähoitona ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa</b>		
2 – $< 6$ -vuotiaat, 10 kg – $< 14$ kg	<b>Käyttöä ei suositella</b> , ellei hyötyjen odoteta olevan riskejä suuremmat.  Käytön tapauksessa annosta on muutettava seuraavasti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Päivinä 1–3: yksi annospussi ivakaftori 60 mg/tetsakaftori 40 mg/eleksakaftori 80 mg -rakeita kunakin päivänä</li> <li>• Päivänä 4: ei annosta</li> <li>• Päivinä 5–6: yksi annospussi ivakaftori 60 mg/tetsakaftori 40 mg/eleksakaftori 80 mg -rakeita kunakin päivänä</li> <li>• Päivänä 7: ei annosta</li> </ul> Toista edellä annettu annostusohjelma joka viikko.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Ei pidä käyttää.
2 – $< 6$ -vuotiaat, $\geq 14$ kg	<b>Käyttöä ei suositella</b> , ellei hyötyjen odoteta olevan riskejä suuremmat.  Käytön tapauksessa annosta on muutettava seuraavasti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Päivinä 1–3: yksi annospussi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -rakeita kunakin päivänä</li> <li>• Päivänä 4: ei annosta</li> <li>• Päivinä 5–6: yksi annospussi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -rakeita kunakin päivänä</li> <li>• Päivänä 7: ei annosta</li> </ul> Toista edellä annettu annostusohjelma joka viikko.  Ei ivakaftorin ilta-annosta.	Ei pidä käyttää.

## Pediatriset potilaat

Ivakaftorin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu monoterapiana alle 1 kuukauden ikäisten lasten hoidossa tai keskosina syntyneiden (gestaatioikä alle 37 viikkoa) alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa, eikä yhdistelmähoitona ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

Alle 6 vuoden ikäisistä potilaista, joiden *CFTR*-geenissä on *R117H*-mutaatio, on niukasti tietoa saatavilla. Saatavissa oleva tieto vähintään 6 vuoden ikäisistä potilaista on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

## Antotapa

Suun kautta.

Kutakin annospussia saa käyttää vain kerran.

Kukin annospussi rakeita on sekoitettava 5 ml:aan potilaan iälle sopivaa pehmeätä ruokaa tai nestettä ja nautittava kokonaan välittömästi. Ruoan tai nesteen on oltava korkeintaan huoneenlämpöistä. Jos seosta ei nautita välittömästi, se pitää nauttia tunnin kuluessa, sillä seoksen on osoitettu pysyvän stabiilina tunnin ajan. Juuri ennen antoa tai heti annon jälkeen on nautittava rasvapitoinen ateria tai välipala.

Greippiä sisältävää ruokaa ja juomaa on vältettävä hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tutkimuksiin 770-102, 770-103, 770-111 ja 770-108 (ks. kohta 5.1) otettiin mukaan vain sellaisia kystistä fibroosia sairastavia potilaita, joilla oli (luokan III) gating-mutaatio *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R* tai *G970R*-mutaatio vähintään yhdessä *CFTR*-geenin alleelissa.

Vähäisempää näyttöä ivakaftorin positiivisesta vaikutuksesta on saatu potilailla, joilla on *R117H-7T*-mutaatio, johon liittyy lievempi tauti, tutkimuksessa 770-110 (ks. kohta 5.1).

Tutkimukseen 770-111 otettiin mukaan neljä potilasta, joilla oli *G970R*-mutaatio. Kolmella neljästä potilaasta hien kloridin mittaauksessa todettu muutos oli <5 mmol/l, eikä tämä ryhmä osoittanut kliinisesti oleellista FEV<sub>1</sub>-arvon parannusta 8 viikon hoidon jälkeen. Kliinistä tehoa potilailla, joilla oli *CFTR*-geenin *G970R*-mutaatio, ei voitu varmistaa (ks. kohta 5.1).

Tehoa koskevat tulokset faasin 2 tutkimuksesta, joka tehtiin kystistä fibroosia sairastaville potilaille, jotka olivat homotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen, eivät osoittaneet tilastollisesti merkitsevää eroa FEV<sub>1</sub>-arvon suhteen 16 viikon ivakaftorihoidon aikana lumelääkkeeseen verrattuna (ks. kohta 5.1). Siksi ivakaftorin käyttöä monoterapiana näiden potilaiden hoitoon ei suositella.

## Kohonneet transaminaasit ja maksavaurio

Kirroosia ja porttilaskimon hypertensiota sairastavalla potilaalla on raportoitu ivakaftorin ja ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin yhdistelmähoiton aikana ilmennyt elinsiirtoon johtanut maksan vajaatoiminta. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on olemassa oleva pitkälle edennyt maksasairaus (esim. kirroosi, porttilaskimon hypertensio), ja vain silloin, jos hoidon hyötyjen

odotetaan olevan riskejä suuremmat. Tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Kohtalaiset transaminaasien (alaniinitransaminaasi [ALAT] tai aspartaattitransaminaasi [ASAT]) nousut ovat yleisiä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Transaminaasiarvojen nousuja on todettu joillakin potilailla, jotka saivat ivakaftoria monoterapiana tai yhdistelmähoitossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa. Potilailla, jotka saivat ivakaftoria yhdistelmähoitona ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa, transaminaasien nousuun on joskus liittynyt samanaikaista kokonaisbilirubiinin nousua. Siksi transaminaasien (ALAT ja ASAT) ja kokonaisbilirubiinin mittaamista suositellaan kaikille potilaille ennen ivakaftorihoidon aloittamista, kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä vuosittain sen jälkeen. Kaikkien niiden potilaiden kohdalla, joilla on aiemmin ollut maksasairaus tai joiden transaminaasitasot ovat aikaisemmin olleet koholla, on harkittava maksan toimintakokeiden tiheämpää tarkkailua. Jos transaminaasiarvot nousevat merkittävästi (esim. ALAT- tai ASAT-arvo on >5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan [ULN] nähden tai ALAT- tai ASAT-arvo on  $>3 \times \text{ULN}$  ja bilirubiiniarvo on  $>2 \times \text{ULN}$ ), anto on keskeytettävä ja arvoja on seurattava tiiviisti laboratoriotarkkailuun, kunnes poikkeavuudet häviävät. Hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava, kun transaminaasiarvot ovat palautuneet normaalille tasolle (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Ivakaftorin käyttöä monoterapiana ei suositella 1 – <6 kuukauden ikäisille potilaille riippumatta maksan vajaatoiminnan vaikeusasteesta. Ivakaftorin käyttöä monoterapiana ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville vähintään 6 kuukauden ikäisille potilaille, jotka painavat alle 25 kg, ellei hyötyjen odoteta olevan suurempia kuin riskit. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei pidä hoitaa ivakaftorilla yhdistelmähoitossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa (ks. taulukko 3 kohdassa 4.2 sekä kohdat 4.8 ja 5.2).

Ivakaftorin käyttöä yhdistelmähoitossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella. Hoitoa voidaan harkita vain silloin, kun sille on selvä lääketieteellinen tarve ja kun hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Jos hoitoa käytetään, se on annettava varovaisuutta noudattamalla ja annosta pienentämällä (ks. taulukko 3 kohdassa 4.2 sekä kohdat 4.8 ja 5.2).

### Masennus

Ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu masennusta (mukaan lukien itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä), pääasiassa yhdistelmähoitossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa. Masennusoireet ovat yleensä ilmaantuneet kolmen kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta ja potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt psyykkisiä häiriöitä. Joissakin tapauksissa oireiden on raportoitu lievittyneen annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaita (ja hoitajia) on neuvottava kiinnittämään huomiota masentuneisuuteen, itsemurha-ajatuksiin tai epätavallisiin muutoksiin käyttäytymisessä sekä kääntymään lääkärin puoleen välittömästi, jos näitä oireita ilmenee.

### Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta suositellaan käytettäessä ivakaftoria potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Elinsiirron jälkeen

Ivakaftorin käyttöä kystistä fibroosia sairastavien elinsiirtopotilaiden hoidossa ei ole tutkittu. Sen vuoksi käyttöä elinsiirtopotilaiden hoitoon ei suositella. Ks. kohdasta 4.5 tietoja yhteisvaikutuksista siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa.

## Ihottumatapahtumat

Ihottumatapahtumien ilmaantuvuus ivakaftorin käytössä yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa oli naisilla suurempi kuin miehillä, erityisesti niillä naisilla, jotka käyttivät hormonaalisia ehkäisyvalmisteita. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden osuutta ihottuman esiintymiseen ei voida sulkea pois. Potilaiden kohdalla, jotka ottavat hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ja joille kehittyi ihottuma, on harkittava yhdistelmähoitona ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa annettavan ivakaftorin sekä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön keskeyttämistä. Ihottuman hävittyä on harkittava, onko asianmukaista käyttää ivakaftoria yhdistelmähoitona ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa ilman hormonaalisia ehkäisyvalmisteita. Jos ihottuma ei uusiudu, hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön jatkamista voidaan harkita (ks. kohta 4.8).

## Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

### *CYP3A:n indusoijat*

Ivakaftorialtistus vähenee merkittävästi käytettäessä samanaikaisesti CYP3A:n indusoijia, jolloin ivakaftorin teho saattaa heikentyä, minkä vuoksi ivakaftorin samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

### *CYP3A:n estäjät*

Altistus ivakaftorille lisääntyy, kun sitä käytetään samanaikaisesti voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa. Ivakaftorin annosta on muutettava, kun sitä käytetään samanaikaisesti voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2 ja kohta 4.5). Ivakaftorin käyttöä monoterapiana ei suositella 1 – <6 kuukauden ikäisille potilaille, jotka saavat voimakkaita tai kohtalaisia CYP3A:n estäjiä.

## Pediatriset potilaat

Ivakaftoria ja ivakaftoria sisältäviä hoito-ohjelmia saaneilla pediatrisilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen ei-synnynnäistä silmän mykiön samentumista/kaihia ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia. Vaikka joissakin tapauksissa oli olemassa muita riskitekijöitä (kuten kortikosteroidien käyttö ja säteilylle altistuminen), mahdollista ivakaftorihoidon aiheuttamaa riskiä ei voida poissulkea. Pediatrisille potilaille, joille aloitetaan ivakaftorihoito, on suositeltavaa tehdä oftalmologinen tutkimus ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana (ks. kohta 5.3).

## Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

### *Laktoosi*

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ivakaftori on CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatti. Se on CYP3A:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) heikko estäjä sekä CYP2C9:n mahdollinen estäjä. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että ivakaftori ei ole P-gp:n substraatti.

## Ivakaftorin farmakokinetiikkaan vaikuttavat lääkevalmisteet

### *CYP3A:n indusoijat*

Ivakaftorin samanaikainen anto rifampisiin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n indusoija, vähensi ivakaftorialtistusta (AUC) 89 % ja vähensi hydroksimetyyli-ivakaftorille (M1) altistusta vähemmässä määrin kuin ivakaftorille. Ivakaftorin samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A:n indusoijien, kuten rifampisiin, rifabutiinin, fenobarbitaalin, karbamatsepiinin, fenytoiinin tai mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Ivakaftorin annoksen muuttamista ei suositella samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai heikkojen CYP3A:n indusoijien kanssa.

### *CYP3A:n estäjät*

Ivakaftori on herkkä CYP3A-substraatti. Samanaikainen anto ketokonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n estäjä, lisäsi ivakaftorialtistusta (AUC-arvona mitattuna) 8,5-kertaisesti ja lisäsi M1:lle altistusta vähemmässä määrin kuin ivakaftorille. Flukonatsolin, CYP3A:n kohtalaisen estäjän, samanaikainen anto lisäsi ivakaftorialtistusta 3-kertaisesti ja lisäsi M1:lle altistusta vähemmässä määrin kuin ivakaftorille. Ivakaftori-annoksen pienentäminen on suositeltavaa, kun samanaikaisesti annetaan voimakkaita CYP3A-estäjiä, kuten ketokonatsolia, itrakonatsolia, posakonatsolia, vorikonatsolia, telitromysiiniä tai klaritromysiiniä, ja kun samanaikaisesti annetaan kohtalaisia CYP3A-estäjiä, kuten flukonatsolia, erytromysiiniä tai verapamiilia. Ivakaftorin käyttöä monoterapiana ei suositella 1 – <6 kuukauden ikäisille potilaille, kun samanaikaisesti käytetään voimakkaita tai kohtalaisia CYP3A:n estäjiä (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2 ja kohta 4.4).

Ivakaftorin samanaikainen anto greippimehun kanssa, joka sisältää yhden tai useamman kohtalaisesti CYP3A:ta estävän komponentin, saattaa lisätä ivakaftorialtistusta. Greippiä sisältävää ruokaa ja juomaa tulee välttää Kalydeco-hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

### *Ivakaftorin mahdolliset yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa*

*In vitro* -tutkimukset osoittivat, että ivakaftori ei ole OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraatti. Ivakaftori ja sen metaboliitit ovat BCRP:n substraatteja *in vitro*. Luontaisen suuren läpäisykyvyn ja muuttumattomana erittymisen pienen todennäköisyyden vuoksi BCRP:n estäjien samanaikaisen annon ei odoteta vaikuttavan ivakaftorille ja M1-IVA-metaboliitille altistukseen, eikä mahdollisten muutosten M6-IVA-metaboliitille altistuksessa odoteta olevan kliinisesti merkityksellisiä.

### *Siprofloksasiini*

Siprofloksasiinin samanaikainen anto ivakaftorin kanssa ei vaikuttanut ivakaftorialtistukseen. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun ivakaftoria annetaan samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa.

## Ivakaftori vaikuttaa seuraaviin lääkevalmisteisiin

Ivakaftorin anto saattaa lisätä systeemistä altistusta sellaisille lääkevalmisteille, jotka ovat CYP2C9:n ja/tai P-gp:n ja/tai CYP3A:n herkkiä substraatteja, mikä saattaa lisätä tai pitkittää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia.

### *CYP2C9:n substraatiit*

Ivakaftori saattaa estää CYP2C9:ää. Siksi INR-arvon (International Normalized Ratio) tarkkailu on suositeltavaa, kun ivakaftoria annetaan samanaikaisesti varfariinin kanssa. Muita lääkevalmisteita, joille altistuminen saattaa lisääntyä, ovat glimepiridi ja glipitsidi; näitä lääkevalmisteita on käytettävä varoen.

### *Digoksiini ja muut P-gp:n substraatit*

Samanaikainen anto digoksiinin kanssa, joka on herkkä P-gp:n substraatti, lisäsi digoksiinialtistusta 1,3-kertaisesti, mikä on yhdenmukaista ivakaftorin heikon P-gp:n eston kanssa. Ivakaftorin anto saattaa lisätä systeemistä altistusta sellaisille lääkevalmisteille, jotka ovat P-gp:n herkkiä substraatteja, mikä saattaa lisätä tai pitkittää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia. Varovaisuus ja potilaan asianmukainen seuranta on tarpeen samanaikaisessa käytössä digoksiinin tai muiden kapean terapeuttisen indeksin omaavien P-gp:n substraattien, kuten siklosporiinin, everolimuusin, sirolimuusin tai takrolimuusin, kanssa.

### *CYP3A:n substraatit*

Samanaikainen anto (suun kautta otettavan) midatsolaamin kanssa, joka on herkkä CYP3A:n substraatti, lisäsi midatsolaamialtistusta 1,5-kertaisesti, mikä on yhdenmukaista ivakaftorin heikon CYP3A:n eston kanssa. CYP3A:n substraattien, kuten midatsolaamin, alpratsolaamin, diatsepaamin tai triatsolaamin, annoksia ei tarvitse muuttaa, jos samanaikaisesti käytetään ivakaftoria.

### *Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet*

Ivakaftoria on tutkittu estrogeenia/progesteronia sisältävän suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteiden kanssa, eikä sillä ole todettu olevan merkittävää vaikutusta suun kautta otettavalle ehkäisyvalmisteelle altistukseen. Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden annosta ei siis tarvitse muuttaa.

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) ivakaftorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi ivakaftorin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### Imetys

Vähäiset tiedot osoittavat ivakaftorin erittyvän äidinmaitoon ihmisillä. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö ivakaftorihoidosta ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Saatavana ei ole tietoja ivakaftorin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Ivakaftorilla oli rottien hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ivakaftorilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ivakaftori saattaa aiheuttaa huimausta (ks. kohta 4.8), ja siksi huimausta kokevia potilaita pitää neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita siihen saakka, kunnes oireet häviävät.



## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 6-vuotiailla potilailla, olivat päänsärky (23,9 %), suunielun kipu (22,0 %), ylähengitystieinfektio (22,0 %), nenän tukkoisuus (20,2 %), vatsakipu (15,6 %), nasofaryngiitti (14,7 %), ripuli (12,8 %), huimaus (9,2 %), ihottuma (12,8 %) ja yskösten bakteerit (12,8 %). Transaminaasien kohoamista esiintyi 12,8 %:lla ivakaftoria saaneista ja 11,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Yleisimmät 2 – <6-vuotiailla potilailla esiintyneet haittavaikutukset olivat nenän tukkoisuus (26,5 %), ylähengitystieinfektio (23,5 %), transaminaasien kohoaminen (14,7 %) ihottuma (11,8 %) ja yskösten bakteerit (11,8 %).

Ivakaftoria saaneilla potilailla esiintyneitä vakavia haittavaikutuksia olivat vatsakipu (0,9 %) ja transaminaasien nousu (1,8 %), ja vakavaa ihottumaa raportoitiin 1,5 %:lla niistä vähintään 12-vuotiaista potilaista, jotka saivat ivakaftoria yhdistelmähoitossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa (ks. kohta 4.4).

### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 4 esitetään havaitut haittavaikutukset ivakaftorilla tehdyissä kliinisissä (lumelääkekontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa) tutkimuksissa, joissa ivakaftorialtistuksen pituus vaihteli 16 viikosta 144 viikkoon. Haittavaikutusten yleisyysluokitus on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Taulukko 4: Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyysluokitus</b>
Infektiot	Ylähengitystieinfektio	hyvin yleinen
	Nasofaryngiitti	hyvin yleinen
	Influenssa*	yleinen
	Nuha	yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia*	yleinen
Psyykkiset häiriöt	Masennus	tuntematon
Hermosto	Päänsärky	hyvin yleinen
	Heitehuimaus	hyvin yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvakipu	yleinen
	Korvavaivat	yleinen
	Tinnitus	yleinen
	Tärykalvon hyperemia	yleinen
	Tasapainohäiriö	yleinen
	Korvan tukkoisuus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Suunielun kipu	hyvin yleinen
	Nenän tukkoisuus	hyvin yleinen
	Poikkeava hengitys*	yleinen
	Nuha*	yleinen
	Nenän sivuonteloiden tukkoisuus	yleinen
	Nielun eryteema	yleinen
	Hengityksen vinkuminen*	melko harvinainen

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutukset</b>	<b>Yleisyyssluokitus</b>
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	hyvin yleinen
	Ripuli	hyvin yleinen
	Ylävatsakipu*	yleinen
	Ilmavaivat*	yleinen
Maksa ja sappi	Transaminaasien kohoaminen	hyvin yleinen
	Alaniiniaminotransferaasiarvojen nousu*	hyvin yleinen
	Aspartaattiaminotransferaasiarvojen nousu*	yleinen
	Maksavaurio†	tuntematon
	Kokonaisbilirubiiniarvojen nousu†	tuntematon
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma	hyvin yleinen
	Akne*	yleinen
	Kutina*	yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintakyhmy	yleinen
	Rintatulehdus	melko harvinainen
	Gynekomastia	melko harvinainen
	Nännisairaus	melko harvinainen
	Nännikipu	melko harvinainen
Tutkimukset	Yskösten bakteerit	hyvin yleinen
	Veren kreatiini-kinaasiarvojen nousu*	yleinen
	Verenpaineen nousu*	melko harvinainen

\* Haittavaikutusta raportoitiin tällä yleisyydellä kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat saivat ivakaftoria yhdessä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin yhdistelmän kanssa.

† Maksavaurioita (ALAT-, ASAT- ja kokonaisbilirubiiniarvojen nousua) on raportoitu markkinoille tulon jälkeen ivakaftorin ja ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin yhdistelmähoidossa. Ne käsittävät myös elinsiirtoon johtaneen maksan vajaatoimintatapauksen potilailla, jolla oli ennestään kirroosi ja porttilaskimon hypertensio. Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Transaminaasien kohoaminen*

Lumekontrolloiduissa 48 viikon pituisissa tutkimuksissa 770-102 ja 770-103, jotka tehtiin vähintään 6-vuotiaille potilaille,  $>8$ ,  $>5$  tai  $>3 \times \text{ULN}$  suuristen transaminaasien (ALAT tai ASAT) maksimiarvojen ilmaantuvuus oli 3,7 %, 3,7 % ja 8,3 % ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja 1,0 %, 1,9 % ja 8,7 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Kaksi potilasta, joista toinen sai lumelääkettä ja toinen ivakaftoria, lopetti hoidon pysyvästi kohonneiden transaminaasien vuoksi; arvo oli molemmilla  $>8 \times \text{ULN}$ . Kenelläkään ivakaftorihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt transaminaasien kohoamista  $>3 \times \text{ULN}$  yhdistettynä kokonaisbilirubiinin kohoamiseen  $>1,5 \times \text{ULN}$ . Ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla useimmat transaminaasien kohoamiset korkeintaan tasolle  $5 \times \text{ULN}$  korjaantuivat ilman hoidon keskeyttämistä. Ivakaftorin anto keskeytettiin useimmilta potilailta, joiden transaminaasit kohosivat tasolle  $>5 \times \text{ULN}$ . Ivakaftorinannon jatkaminen onnistui kaikissa tapauksissa, joissa anto keskeytettiin kohonneiden transaminaasien vuoksi ja joissa antamista sen jälkeen jatkettiin (ks. kohta 4.4).

Tetsakaftori/ivakaftorin lumekontrolloiduissa, faasin 3 tutkimuksissa (jotka kestivät enintään 24 viikkoa)  $>8$ ,  $>5$  tai  $>3 \times \text{ULN}$  suuristen transaminaasien (ALAT, ASAT) maksimiarvojen ilmaantuvuus oli 0,2 %, 1,0 % ja 3,4 % tetsakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja 0,4 %, 1,0 % ja 3,4 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Yksi aktiivihoitoa saanut potilas (0,2 %) ja kaksi lumelääkettä saanutta potilasta (0,4 %) lopetti hoidon pysyvästi kohonneiden transaminaasien vuoksi. Kenelläkään tetsakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt  $>3 \times \text{ULN}$  suurista transaminaasien kohoamista yhdistettynä kokonaisbilirubiinin kohoamiseen  $>2 \times \text{ULN}$ .

Ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin 24 viikon pituisessa lumekontrolloidussa, faasin 3 tutkimuksessa nämä luvut olivat 1,5 %, 2,5 % ja 7,9 % ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja 1,0 %, 1,5 % ja 5,5 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Transaminaasien kohoamiseen liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 10,9 % ivakaftoria yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa saaneilla ja 4,0 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorilla on markkinoille tulon jälkeen raportoitu tapauksia, joissa hoito lopetettiin kohonneiden transaminaasien vuoksi (ks. kohta 4.4).

### *Ihottumatapahtumat*

Tutkimuksessa 445-102 ihottumatapahtumien (esim. ihottuma, kutiseva ihottuma) ilmaantuvuus oli 10,9 % ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja 6,5 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Ihottumatapahtumat olivat vaikeusasteeltaan yleensä lieviä tai kohtalaisia. Ihottumatapahtumien ilmaantuvuus sukupuolen mukaan oli 5,8 % miehillä ja 16,3 % naisilla ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla sekä 4,8 % miehillä ja 8,3 % naisilla lumelääkettä saaneilla potilailla. Ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla ihottumatapahtumien ilmaantuvuus oli 20,5 % naisilla, jotka ottivat hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, ja 13,6 % naisilla, jotka eivät ottaneet hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (ks. kohta 4.4).

### *Kreatiiniikinaasiarvojen nousu*

Tutkimuksessa 445-102 kreatiiniikinaasin  $>5 \times \text{ULN}$  suuristen maksimiarvojen ilmaantuvuus oli 10,4 % ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla ja 5,0 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Havaitut kreatiiniikinaasiarvon nousut olivat yleensä ohimeneviä ja oireettomia, ja niitä edelsi monesti liikunta. Kukaan ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneista potilaista ei lopettanut hoitoa kreatiiniikinaasiarvon nousun vuoksi.

### *Verenpaineen nousu*

Tutkimuksessa 445-102 lähtötilanteen jälkeinen keskimääräisen systolisen verenpaineen suurin nousu oli 3,5 mmHg ja keskimääräisen diastolisen verenpaineen suurin nousu 1,9 mmHg ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorihoitoa saaneilla potilailla (lähtötilanne: 113 mmHg systolinen ja 69 mmHg diastolinen). Vastaavat luvut lumelääkettä saaneilla potilailla olivat 0,9 mmHg ja 0,5 mmHg (lähtötilanne: 114 mmHg systolinen ja 70 mmHg diastolinen).

Osuus ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneista potilaista, joiden systolinen verenpaine oli  $>140$  mmHg tai diastolinen verenpaine oli  $>90$  mmHg vähintään kaksi kertaa, oli 5,0 % ja 3,0 %. Vastaavat luvut lumelääkettä saaneilla potilailla olivat 3,5 % ja 3,5 %.

### Pediatriset potilaat

#### *Monoterapiana annettu ivakaftori*

Ivakaftorin turvallisuutta 24 viikon pituisena monoterapiana arvioitiin 43 potilaalla iältään 1 –  $<24$  kuukautta (joista 7 oli alle 4 kuukauden ikäisiä), 34 potilaalla iältään 2 –  $<6$  vuotta, 61 potilaalla iältään 6 –  $<12$  vuotta ja 94 potilaalla iältään 12 –  $<18$  vuotta.

Turvallisuusprofiili on yleensä yhdenmukainen vähintään 1 kuukauden ikäisillä pediatriisilla potilailla sekä aikuisilla potilailla.

Transaminaasien nousun (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuus, jota havaittiin tutkimuksissa 770-103, 770-111 ja 770-110 (6 –  $<12$ -vuotiaat potilaat), tutkimuksessa 770-108 (2 –  $<6$ -vuotiaat potilaat) ja tutkimuksessa 770-124 (1 –  $<24$  kuukauden ikäiset potilaat) on kuvattu taulukossa 5. Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa transaminaasien nousut olivat samankaltaisia ivakaftorihoidon (15,0 %) ja lumelääkettä saaneiden (14,6 %) välillä. Pediatristen potilaiden maksan toimintakokeiden

huippulukemat olivat yleisesti ottaen korkeammat kuin vanhemmilla potilailla. Kaikissa potilasryhmissä maksan toimintakokeiden huippulukemat palautuivat lähtötilanteen tasoille keskeytyksen jälkeen, ja ivakaftorin annon jatkaminen onnistui melkein kaikissa tapauksissa, joissa anto oli keskeytetty transaminaasitasojen kohoamisen vuoksi ja joissa antamista sen jälkeen jatkettiin (ks. kohta 4.4). Lisäksi havaittiin tapauksia, jotka viittasivat uudelleenantamisen positiiviseen vasteeseen (positive rechallenge).

Ivakaftorin anto lopetettiin pysyvästi yhdellä potilaalla tutkimuksessa 770-108. Tutkimuksessa 770-124 iältään 1 – <4-kuukautisten potilaiden kohortissa erään yhden kuukauden ikäisen (14,3 %) potilaan transaminaasiarvot nousivat tasolle ALAT >8 × ULN ja ASAT >3 – ≤5 × ULN, mikä johti potilaan ivakaftorihoidon lopettamiseen (toimenpiteet transaminaasien noustessa, ks. kohta 4.4).

**Taulukko 5: Transaminaasien kohoaminen 1 kuukauden – <12 vuoden ikäisillä potilailla, jotka saivat ivakaftorihoitoa monoterapiana**

	n	% potilaista >3 × ULN	% potilaista >5 × ULN	% potilaista >8 × ULN
6 – <12-vuotiaat	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 – <6-vuotiaat	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 – <24 kuukauden ikäiset	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
1 – <12 kuukauden ikäiset	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

#### *Ivakaftori yhdistelmähoitossa tetsakaftori/ivakaftorin kanssa*

Tetsakaftori/ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin 124:llä iältään 6 – <12-vuotiaalla potilaalla. Tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg ja ivakaftori 150 mg -annosta ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa 6 – <12-vuotiailla lapsilla, joiden paino on 30 – <40 kg.

Turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen yhdenmukainen lasten ja nuorten välillä, ja se on myös yhdenmukainen aikuisten potilaiden kanssa.

Avoimessa 24 viikon pituisessa faasin 3 tutkimuksessa 6 – <12-vuotiailla potilailla (tutkimus 661-113 osa B, n = 70) >8, >5 ja >3 × ULN suuruisten transaminaasien (ALAT tai ASAT) maksimiarvojen ilmaantuvuudet olivat 1,4 %, 4,3 % ja 10,0 %. Kenelläkään tetsakaftori-/ivakaftorihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt >3 × ULN suuruista transaminaasien nousua yhdistettynä >2 × ULN suuruiseen kokonaisbilirubiinin nousuun, eikä kukaan potilaista lopettanut tetsakaftori-/ivakaftorihoitoa transaminaasien nousun vuoksi. Yksi potilas keskeytti hoidon transaminaasien nousun vuoksi, minkä jälkeen potilaan tetsakaftori-/ivakaftorihoitoa jatkettiin onnistuneesti (toimenpiteet transaminaasien noustessa, ks. kohta 4.4).

#### *Ivakaftori yhdistelmähoitossa ivakaftorin/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa*

Ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin tutkimuksissa 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 ja 445-111 yhteensä 228:lla iältään 2 – <18-vuotiaalla potilaalla. Turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen yhdenmukainen pediatristen ja aikuisten potilaiden välillä.

Tutkimuksessa 445-106 iältään 6 – <12-vuotiailla potilailla >8, >5 ja >3 × ULN suuruisten transaminaasien (ALAT tai ASAT) maksimiarvojen ilmaantuvuudet olivat 0,0 %, 1,5 % ja 10,6 %. Kenelläkään ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt >3 × ULN suuruista transaminaasien nousua yhdistettynä >2 × ULN suuruiseen kokonaisbilirubiinin nousuun, eikä kukaan potilaista lopettanut hoitoa transaminaasien nousun vuoksi (ks. kohta 4.4).

Tutkimuksessa 445-111 iältään 2 – <6-vuotiailla potilailla >8, >5 ja >3 × ULN suuruisten transaminaasien (ALAT tai ASAT) maksimiarvojen ilmaantuvuudet olivat 1,3 %, 2,7 % ja 8,0 %.

Kenelläkään ivakaftori-/tetsakaftori-/eleksakaftorihoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt  $>3 \times \text{ULN}$  suuruista transaminaasien nousua yhdistettynä  $>2 \times \text{ULN}$  suuruiseen kokonaisbilirubiinin nousuun, eikä kukaan potilaista lopettanut hoitoa transaminaasien nousun vuoksi (ks. kohta 4.4).

#### *Ihottuma*

Tutkimuksessa 445-111 iältään 2 – <6-vuotiaista potilaista 15 potilaalla (20,0 %) esiintyi vähintään yksi ihottumatapahtuma. Näistä potilaista 4 (9,8 %) oli tyttöjä ja 11 (32,4 %) poikia.

#### *Mykiön samentuma*

Yhdellä potilaalla havaittiin haittatapahtumana mykiön samentuma.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Ivakaftorin yliannostukselle ei ole saatavissa erityistä vasta-ainetta. Yliannostuksen hoito koostuu yleisistä, elintoimintoja tukevista toimenpiteistä mukaan lukien vitamiinien, maksan toimintakokeiden tulosten ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R07AX02

#### Vaikutusmekanismi

Ivakaftori on CFTR-proteiinin tehostaja, toisin sanoen ivakaftori lisää *in vitro* kloridin kuljetusta CFTR-kanavaportin läpi määritetyissä gating-mutaatioissa (lueteltu kohdassa 4.1), joissa avoimen kanavan todennäköisyys vähenee verrattuna normaaliin CFTR:ään. Ivakaftori lisäsi myös *R117H*-CFTR:n avoimen kanavan todennäköisyyttä. *R117H*-CFTR:llä on sekä pieni avoimen kanavan todennäköisyys (huono kanavaportin toiminta) että vähäinen kanavavirran voimakkuus (johtokyky). *G970R*-mutaatio aiheuttaa silmukointivirheen, mistä syystä solun pinnalla on niukasti tai ei ollenkaan CFTR-proteiinia. Tämä saattaa selittää tutkimuksessa 770-111 havaitut tulokset potilailla, joilla oli tämä mutaatio (ks. Farmakodynaamiset vaikutukset ja Kliininen teho ja turvallisuus).

*In vitro* -reaktiot, joita on tavattu yhden kanavan ”patch clamp” -menetelmää hyödyntävissä kokeissa käyttämällä kalvolappuja jyrksijoiden soluista, jotka ekspressoivat CFTR:n mutanteja muotoja, eivät välttämättä vastaa farmakodynaamista vastetta *in vivo* (esim. hien kloridi) tai kliinistä hyötyä. Tarkkaa mekanismia, jonka avulla ivakaftori tehostaa normaalien ja joidenkin mutanttien CFTR-muotojen kanavaportin toimintaa tässä järjestelmässä, ei ole täysin selvitetty.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Monoterapiana annettu ivakaftori*

Tutkimuksissa 770-102 ja 770-103 ivakaftori aiheutti potilaille, joiden *CFTR*-geenin yhdessä alleelissa oli *G551D*-mutaatio, nopean (15 vuorokaudessa), merkittävän (keskimääräiset hien kloridin muutokset lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä olivat  $-48 \text{ mmol/l}$  [95 % CI:  $-51, -45$ ] ja  $-54 \text{ mmol/l}$  [95 % CI:  $-62, -47$ ]) ja pitkäaikaisen (48 viikon pituisen) hien kloridipitoisuuksien vähenemisen.

Tutkimuksen 770-111 osassa 1 ivakaftorihoito aiheutti potilaille, joiden *CFTR*-geenissä oli jokin muu gating-mutaatio kuin *G551D*-gating-mutaatio, nopean (15 vuorokaudessa) ja merkittävän keskimääräisen hien kloridin muutoksen, -49 mmol/l (95 % CI: -57, -41), lähtötilanteesta 8. hoitoviikon loppuun mennessä. Potilailla, joilla oli *G970R-CFTR*-mutaatio, keskimääräinen (SD) absoluuttinen hien kloridin muutos viikolla 8 oli kuitenkin -6,25 (6,55) mmol/l. Tutkimuksen osassa 2 saatiin samankaltaisia tuloksia kuin osassa 1. Viikon 4 seurantakäynnillä (4 viikkoa ivakaftorin annon päättymisen jälkeen) keskimääräiset hien kloridiarvot kussakin ryhmässä muistuttivat hoitoa edeltäviä arvoja.

Tutkimuksessa 770-110 vähintään 6-vuotiaille, kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli *R117H*-mutaatio *CFTR*-geenissä, hoitoero hien kloridin keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta 24. hoitoviikon loppuun mennessä oli -24 mmol/l (95 % CI: -28, -20). Iän mukaisissa alaryhmäanalyyseissa hoitoero oli vähintään 18-vuotiailla potilailla -21,87 mmol/l (95 % CI: -26,46, -17,28) ja 6–11-vuotiailla potilailla -27,63 mmol/l (95 % CI: -37,16, -18,10). Tutkimuksessa oli mukana kaksi 12–17-vuotiasta potilasta.

Tutkimuksessa 770-108 iältään 2–5-vuotiailla potilailla, joiden *CFTR*-geenissä oli vähintään yhden alleelin gating-mutaatio ja joille annettiin joko 50 mg tai 75 mg ivakaftoria kahdesti vuorokaudessa, hien kloridin keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta oli -47 mmol/l (95 % CI: -58, -36) viikolla 24.

Tutkimuksessa 770-124 iältään 1 – <24-kuukautisilla kystistä fibroosia sairastavilla potilailla hien kloridin keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta oli -62,0 mmol/l (95 % CI: -71,6, -52,4) viikolla 24. Tulokset olivat yhdenmukaisia 12 kuukauden – <24 kuukauden ikäisten, 6 kuukauden – <12 kuukauden ikäisten ja 4 kuukauden – <6 kuukauden ikäisten potilaiden kohorteissa.

#### *Ivakaftori yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa*

Tutkimuksessa 445-111 (iältään 2 – <6-vuotiailla potilailla, joilla oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio ja minimal function -mutaatio) hien kloridipitoisuuden keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -57,9 mmol/l (95 % CI: -61,3, -54,6).

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Ivakaftori monoterapiana*

##### *Tutkimukset 770-102 ja 770-103: tutkimukset kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli G551D-gating-mutaatioita*

Ivakaftorin tehoa on arvioitu kahdessa faasin 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui kliinisesti vakaita kystistä fibroosia sairastavia potilaita, joiden *CFTR*-geenissä oli *G551D*-mutaatio vähintään yhdessä alleelissa ja joiden FEV<sub>1</sub>-arvo oli ≥40 % ennustetusta.

Molempien tutkimusten potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 150 mg ivakaftoria tai lumelääkettä 12 tunnin välein rasvapitoisen ruoan kanssa 48 viikon ajan omien kystiseen fibroosiin määrättyjen hoitonsa (esim. tobramysiini, dornaasi alfa) lisäksi. Inhaloitavan hypertonisen natriumkloridin käyttö ei ollut sallittua.

Tutkimuksessa 770-102 arvioitiin 161:ä vähintään 12-vuotiasta potilasta, joista 122:lla (75,8 %) oli toisessa alleelissa *F508del*-mutaatio. Tutkimuksen alussa lumeryhmän potilaat käyttivät joitakin lääkevalmisteita useammin kuin ivakaftoriryhmän potilaat. Näitä lääkevalmisteita olivat dornaasi alfa (73,1 % vs. 65,1 %), salbutamoli (53,8 % vs. 42,2 %), tobramysiini (44,9 % vs. 33,7 %) ja salmeteroli/flutikasoni (41,0 % vs. 27,7 %). Lähtötilanteessa potilaiden keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvo oli

63,6 % ennustetusta (vaihteluväli: 31,6–98,2 %) ja keskimääräinen ikä 26 vuotta (vaihteluväli: 12–53 vuotta).

Tutkimuksessa 770-103 arvioitiin 52:a seulontavaiheessa 6–11-vuotiasta potilasta, joiden keskimääräinen (SD) kehonpaino oli 30,9 (8,63) kg ja joista 42:lla (80,8 %) oli toisessa alleelissa *F508del*-mutaatio. Lähtötilanteessa keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvo oli 84,2 % ennustetusta (vaihteluväli: 44,0–133,8 %) ja keskimääräinen ikä 9 vuotta (vaihteluväli: 6–12 vuotta). Kahdeksalla (30,8 %) potilaalla lumelääkeryhmässä ja neljällä (15,4 %) potilaalla ivakaftoria saaneessa ryhmässä FEV<sub>1</sub>-arvo oli lähtötilanteessa alle 70 % ennustetusta.

Primaarinen tehon päätapahtuma kummassakin tutkimuksessa oli keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta 24 hoitoviikon aikana.

Hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli 10,6 prosenttiyksikköä (8,6, 12,6) tutkimuksessa 770-102 ja 12,5 prosenttiyksikköä (6,6, 18,3) tutkimuksessa 770-103. Hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä suhteellisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli 17,1 % (13,9, 20,2) tutkimuksessa 770-102 ja 15,8 % (8,4, 23,2) tutkimuksessa 770-103. Keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvon muutos (litraa) lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä oli 0,37 litraa ivakaftoriryhmässä ja 0,01 litraa lumelääkeryhmässä tutkimuksessa 770-102 ja 0,30 litraa ivakaftoriryhmässä ja 0,07 litraa lumelääkeryhmässä tutkimuksessa 770-103. Kummassakin tutkimuksessa parannukset FEV<sub>1</sub>-arvossa alkoivat nopeasti (päivänä 15) ja kestivät aina viikon 48 loppuun asti.

Tutkimuksessa 770-102 hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä 12–17-vuotiailla potilailla oli 11,9 prosenttiyksikköä (5,9, 17,9). Tutkimuksessa 770-103 hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 % CI) prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä potilailla, joiden lähtötilanteen FEV<sub>1</sub>-arvo oli yli 90 % ennustetusta, oli 6,9 prosenttiyksikköä (-3,8, 17,6).

Kliinisesti merkityksellisten toissijaisten päätapahtumien tulokset on esitetty taulukossa 6.

**Taulukko 6: Ivakaftorin vaikutus muihin tehon päätetapahtumiin tutkimuksissa 770-102 ja 770-103**

Päätetapahtuma	Tutkimus 770-102		Tutkimus 770-103	
	Hoitoero <sup>a</sup> (95 % CI)	P-arvo	Hoitoero <sup>a</sup> (95 % CI)	P-arvo
<b>Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta CFQ-R-kyselyn<sup>b</sup> hengitystä koskevan osan pistemäärässä (pistettä)<sup>c</sup></b>				
Viikon 24 loppuun mennessä	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Viikon 48 loppuun mennessä	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
<b>Keuhkojen toiminnan huononemisen suhteellinen riski</b>				
Viikon 24 loppuun mennessä	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Viikon 48 loppuun mennessä	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta kehon painossa (kg)</b>				
Viikolla 24	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
<b>Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta CFQ-R-kyselyn<sup>b</sup> hengitystä koskevan osan pistemäärässä (pistettä)<sup>c</sup></b>				
Viikolla 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
<b>Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta painoindeksissä (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Viikolla 24	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Viikolla 48	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
<b>Keskimääräinen muutos lähtötilanteesta z-pistemäärissä</b>				
Paino iän mukaan, z-pisteet viikolla 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
Painoindeksi iän mukaan, z-pisteet viikolla 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

CI: luottamusväli; NA: ei analysoitu tapahtumien pienen ilmaantuvuuden vuoksi

<sup>a</sup> Hoitoero = ivakaftorin vaikutus vähennettynä lumelääkkeen vaikutuksella

<sup>b</sup> CFQ-R-kysely: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised on sairausspesifinen, terveyteen liittyvää elämänlaatua kystisessä fibroosissa mittaava kysely.

<sup>c</sup> Tutkimuksen 770-102 tiedot saatiin yhdistetyistä aikuisten/nuorten CFQ-R-kyselyn ja 12–13-vuotiaiden lasten CFQ-R-kyselyn tuloksista. Tutkimuksen 770-103 tiedot saatiin 6–11-vuotiaiden lasten CFQ-R-kyselyn tuloksista.

<sup>d</sup> Riskitiheyksien suhde ajalle, joka edelsi keuhkojen toiminnan huonontumisen ensimmäistä ilmentymää

<sup>e</sup> Alle 20-vuotiailla tutkimuspotilailla (CDC-kasvukäyrät)

Tutkimus 770-111: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli muita gating-mutaatioita kuin G551D-gating-mutaatio

Tutkimus 770-111 oli faasin 3, kaksiosainen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu vaihtovuoroinen tutkimus (osa 1), jota seurasi 16 viikon pituinen avoin jatkovaihe (osa 2). Tutkimuksessa arvioitiin ivakaftorin tehoa ja turvallisuutta kystistä fibroosia sairastaville, vähintään 6-vuotiaille potilaille, joiden *CFTR*-geenissä oli *G970R*-mutaatio tai muu gating-mutaatio kuin *G551D*-gating-mutaatio (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* tai *G1349D*).

Osassa 1 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 150 mg ivakaftoria tai lumelääkettä 12 tunnin välein yhdessä rasvapitoisen ruoan kanssa 8 viikon ajan omien kystisen fibroosin hoitoon



määrättyjen lääkkeidensä lisäksi, minkä jälkeen he vaihtoivat 4–8 viikon hoitovapaan jakson jälkeen toiseen hoitoon toisen 8 viikon ajaksi. Inhaloitavan hypertonisen suolaliuoksen käyttöä ei sallittu. Osassa 2 kaikki potilaat saivat ivakaftoria samalla tavalla kuin osassa 1 vielä 16 viikon ajan. Jatkuvan ivakaftorihoidon kesto oli 24 viikkoa niiden potilaiden kohdalla, jotka oli satunnaistettu osassa 1 lumelääke-ivakaftori-hoitojärjestykseen, ja 16 viikkoa niiden potilaiden kohdalla, jotka oli satunnaistettu osassa 1 ivakaftori-lumelääke-hoitojärjestykseen.

Mukaan otettiin 39 potilasta (keskimääräiseltä iältään 23 vuotta), joiden lähtötilanteen FEV<sub>1</sub>-arvo oli  $\geq 40$  % ennustetusta (keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvo oli 78 % ennustetusta [vaihteluväli: 43–119 %]). Heistä 62 %:lla (24/39) oli toisen alleelin *F508del-CFTR*-mutaatio. Yhteensä 36 potilasta jatkoi osassa 2 (18 hoitojärjestystä kohden).

Tutkimuksen 770-111 osassa 1 keskimääräinen lähtötilanteen prosenttiarvo ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta lumelääkehoitoa saaneilla potilailla oli 79,3 % ja ivakaftoria saaneilla potilailla 76,4 %. Keskimääräinen lähtötilanteen jälkeinen kokonaisarvo oli 76,0 % lumelääkeryhmän ja 83,7 % ivakaftoriryhmän potilailla. Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 8 loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta (primaarinen tehon päätemuuttuja) oli 7,5 % ivakaftorijaksolla ja -3,2 % lumelääkejaksolla. Ivakaftori- ja lumelääkehoitojen havaittu hoitoero oli 10,7 % (95 % CI: 7,3, 14,1;  $P < 0,0001$ ).

Ivakaftorin vaikutus tutkimuksen 770-111 kokonaisväestöön (mukaan lukien toissijaiset päätetapahtumat painoindeksin absoluuttinen muutos 8. hoitoviikon kohdalla ja absoluuttinen muutos CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärässä 8. hoitoviikon loppuun mennessä) ja yksittäisten mutaatioiden mukaan (absoluuttiset muutokset hien kloridissa ja prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta viikolla 8) on esitetty taulukossa 7. Kliinisten (prosenttiarvo ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta) ja farmakodynaamisten (hien kloridi) vasteiden perusteella ivakaftorin tehoa potilailla, joilla oli *G970R*-mutaatio, ei voitu osoittaa.

**Taulukko 7: Ivakaftorin vaikutus tehon muuttujiin kokonaispopulaatioissa ja spesifisiin CFTR-mutaatioihin**

Absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV <sub>1</sub> -arvosta	Painoindeksi (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärä (pistettä)
Viikon 8 loppuun mennessä	Viikolla 8	Viikon 8 loppuun mennessä
Kaikki potilaat (N = 39)		
Keskimääräinen (95 % CI) muutos lähtötilanteesta ivakaftoria vs. lumelääkettä saaneilla potilailla:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
<b>Potilaat ryhmiteltyinä mutaatiotyyppien mukaan (n)</b>		
Keskimääräinen (pienin, suurin) muutos lähtötilanteesta ivakaftorihoitoa saaneilla potilailla viikolla 8*:		
Mutaatio (n)	Hien kloridin absoluuttinen muutos (mmol/l)	Absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV <sub>1</sub> -arvosta (prosenttiyksikköä)
	Viikolla 8	Viikolla 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>#</sup> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 <sup>††</sup> (-71, -54)	5 (-3, 13)

\* Tilastollista testausta ei suoritettu yksittäisten mutaatioiden pienten lukumäärien vuoksi.

† Tulokset on saatu yhdeltä potilaalta, jolla oli *G551S*-mutaatio; tiedot ovat viikon 8 kohdalta.

†† n = 3 hien kloridin absoluuttisen muutoksen analyysissä.

# Aiheuttaa silmukointivirheen, mistä syystä solun pinnalla on niukasti tai ei ollenkaan CFTR-proteiinia.

Tutkimuksen 770-111 osassa 2 keskimääräinen (SD) absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta 16 viikon jatkuvan ivakaftorihoiton jälkeen (potilaat, jotka satunnaistettiin ivakaftori-lumelääke-hoitojärjestykseen osassa 1) oli 10,4 % (13,2 %). Seurantakäynnillä 4 viikkoa ivakaftorin annon päättymisen jälkeen keskimääräinen (SD) absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta osan 2 viikolta 16 oli -5,9 % (9,4 %). Potilailla, jotka satunnaistettiin lumelääke-ivakaftori-hoitojärjestykseen osassa 1, todettiin lisäksi 3,3 %:n (9,3 %) keskimääräinen (SD) muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta ivakaftorin 16 lisähoitoviikon jälkeen. Seurantakäynnillä 4 viikkoa ivakaftorin annon päättymisen jälkeen keskimääräinen (SD) absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta osan 2 viikolta 16 oli -7,4 % (5,5 %).

Tutkimus 770-104: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joiden CFTR-geenissä on F508del-mutaatio

Tutkimus 770-104 (osa A) oli 16 viikkoa kestävä, 4:1-satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu faasin 2 rinnakkaisryhmätutkimus ivakaftorilla (150 mg 12 tunnin välein). Tutkimukseen osallistui 140 kystistä fibroosia sairastavaa vähintään 12-vuotiasta potilasta, jotka olivat homotsygoottisia CFTR-geenin *F508del*-mutaation suhteen ja joiden FEV<sub>1</sub>-arvo oli  $\geq 40$  % ennustetusta.

Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 16 loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta (primaarinen tehon päätetapahtuma) oli 1,5 prosenttiyksikköä ivakaftoriryhmässä ja -0,2 prosenttiyksikköä lumelääkeryhmässä. Arvioitu hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli 1,7 prosenttiyksikköä (95 % CI: -0,6, 4,1); tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $P = 0,15$ ).

### Tutkimus 770-105: Avoin jatkotutkimus

Tutkimuksen 770-105 potilaat, jotka saivat lumelääkehoitoa tutkimusten 770-102 ja 770-103 päättyessä, vaihtoivat ivakaftorihoitoon ja ivakaftorihoitoa saaneet jatkoivat sitä vähintään 96 viikon ajan. Näin ivakaftorihoidon pituus oli vähintään 96 viikkoa lumelääke-ivakaftori-ryhmän potilaille ja vähintään 144 viikkoa ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaille.

Tutkimuksesta 770-102 tutkimukseen 770-105 jatkoi 144 potilasta, joista 67 oli lumelääke-ivakaftori-ryhmässä ja 77 ivakaftori-ivakaftori-ryhmässä. Tutkimuksesta 770-103 tutkimukseen 770-105 jatkoi 48 potilasta, joista 22 oli lumelääke-ivakaftori-ryhmässä ja 26 ivakaftori-ivakaftori-ryhmässä.

Taulukossa 8 on esitetty tulokset keskimääräisestä (SD) absoluuttisesta muutoksesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta kummassakin potilasryhmässä. Ivakaftori-lumelääke-ryhmän lähtötilanteen prosenttiarvo ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta on saatu tutkimuksesta 770-105 ja ivakaftori-ivakaftori-ryhmän vastaava arvo tutkimuksista 770-102 ja 770-103.

**Taulukko 8: Ivakaftorin vaikutus prosenttiarvoon ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta tutkimuksessa 770-105**

Alkuperäinen tutkimus ja hoitoryhmä	Ivakaftorihoidon pituus (viikkoa)	Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta prosenttiarvossa ennustetusta FEV <sub>1</sub> -arvosta (prosenttiyksikköä)	
		N	Keskiarvo (SD)
<b>Tutkimus 770-102</b>			
Ivakaftori	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Lumelääke	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Tutkimus 770-103</b>			
Ivakaftori	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Lumelääke	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	96	21	10,5 (11,5)

\* Sokkoutetun, kontrolloidun, 48 viikon pituisen faasin 3 tutkimuksen aikana annettu hoito.

<sup>†</sup> Muutos aikaisemman tutkimuksen lähtötilanteesta 48 viikon lumelääkehoidon jälkeen.

Kun keskimääräistä (SD) absoluuttista muutosta prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta verrataan tutkimuksesta 770-102 tutkimukseen 770-105 jatkaneiden ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaiden (n = 72) lähtötilanteen arvoon, muutos oli 0,0 % (9,05). Ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilailla (n = 25), jotka siirtyivät tutkimuksesta 770-103, muutos oli puolestaan 0,6 % (9,1). Tämä osoittaa, että ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilaiden ensimmäisessä tutkimuksessa viikolla 48 havaittu parannus prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta (päivästä 0 viikon 48 loppuun mennessä) säilyi viikon 144 loppuun asti. Lisäparannusta tutkimuksen 770-105 aikana (viikosta 48 viikon 144 loppuun mennessä) ei tapahtunut.

Tutkimuksen 770-102 lumelääke-ivakaftori-ryhmän potilailla keuhkojen toiminnan huonontumisten vuotuistettu tiheys oli korkeampi alkuperäisessä tutkimuksessa potilaiden saadessa lumelääkettä (1,34 tapahtumaa/vuosi) kuin seuraavassa tutkimuksessa 770-105, jolloin potilaat siirtyivät saamaan ivakaftoria (0,48 tapahtumaa/vuosi päivästä 1 viikkoon 48 ja 0,67 tapahtumaa/vuosi viikosta 48 viikkoon 96). Tutkimuksen 770-102 ivakaftori-ivakaftori-ryhmän potilailla keuhkojen toiminnan huonontumisten vuotuistettu tiheys oli 0,57 tapahtumaa/vuosi päivästä 1 viikkoon 48, jolloin potilaat saivat ivakaftoria. Kun potilaat siirrettiin tutkimukseen 770-105, keuhkojen toiminnan huonontumisten vuotuistettu tiheys oli 0,91 tapahtumaa/vuosi päivästä 1 viikkoon 48 ja 0,77 tapahtumaa/vuosi viikosta 48 viikkoon 96.

Tutkimuksesta 770-103 siirtyneillä potilailla tapahtumien lukumäärä kaiken kaikkiaan oli pieni.

Tutkimus 770-110: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla oli CFTR-geenin R117H-mutaatio

Tutkimuksessa 770-110 arvioitiin 69:ää vähintään 6-vuotiasta potilasta, joista 53:lla (76,8 %) oli *F508del*-mutaatio toisessa alleelissa. Vahvistettu *R117H*-poly-T-variantti oli 38 potilaalla *5T* ja 16 potilaalla *7T*. Lähtötilanteessa keskimääräinen FEV<sub>1</sub>-arvo oli 73 % ennustetusta (vaihteluväli: 32,5–105,5 %) ja keskimääräinen ikä 31 vuotta (vaihteluväli: 6–68 vuotta). Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 24. viikon loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta (primaarinen tehon päätetapahtuma) oli 2,57 prosenttiyksikköä ivakaftoriryhmässä ja 0,46 prosenttiyksikköä lumelääkeryhmässä. Arvioitu hoitoero ivakaftori- ja lumelääkeryhmien välillä oli 2,1 prosenttiyksikköä (95 % CI: -1,1, 5,4).

Vähintään 18-vuotiaille potilaille tehtiin etukäteen suunniteltu alaryhmäanalyysi (26 potilasta lumelääkeryhmässä ja 24 potilasta ivakaftoriryhmässä). Ivakaftorihoidon aikaansaama keskimääräinen absoluuttinen muutos prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta viikon 24 loppuun mennessä oli 4,5 prosenttiyksikköä ivakaftoriryhmässä ja -0,46 prosenttiyksikköä lumelääkeryhmässä. Arvioitu hoitoero ivakaftori- ja lumelääkeryhmien välillä oli 5,0 prosenttiyksikköä (95 % CI: 1,1, 8,8).

Alaryhmäanalyysissä potilaille, joilla oli vahvistettu geneettinen variantti *R117H-5T*, ero keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun mennessä prosenttiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli 5,3 % (95 % CI: 1,3, 9,3). Potilailla, joilla oli vahvistettu geneettinen variantti *R117H-7T*, hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli 0,2 % (95 % CI: -8,1, 8,5).

Toissijaisten tehon muuttujien suhteen hoitoeroa ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä ei havaittu painoindeksin (BMI) absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta hoitoviikolla 24 eikä ajassa keuhkojen toiminnan huonontumisen ensimmäiseen ilmentymään. Hoitoeroja havaittiin absoluuttisessa muutoksessa CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osan pistemäärässä hoitoviikon 24 loppuun mennessä (hoitoero ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä oli 8,4 [95 % CI: 2,2, 14,6] pistettä) ja hien kloridin keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta (ks. Farmakodynaamiset vaikutukset).

Tutkimus 770-108: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville pediatrisille potilaille, joiden ikä oli 2 – <6 vuotta ja joilla oli G551D-gating-mutaatio tai jokin muu gating-mutaatio

Ivakaftorin farmakokineettistä profiilia, turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 34:llä kystistä fibroosia sairastavalla potilaalla, joiden ikä oli 2 – <6 vuotta ja joiden *CFTR*-geenissä oli mutaatio *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R*. Tässä 24 viikon pituisessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa ivakaftoria annettiin suun kautta 12 tunnin välein (alle 14 kg painavat potilaat saivat 50 mg:n annoksia ja vähintään 14 kg painavat saivat 75 mg:n annoksia) rasvapitoisen ruoan kanssa potilaiden omien kystisen fibroosin hoitoon määrättyjen lääkkeiden lisäksi.

Tutkimukseen 770-108 osallistuneet potilaat olivat iältään 2 – <6-vuotiaita (keskimääräinen ikä 3 vuotta). Osallistuneista 34:sta potilaasta 26:lla (76,5 %) oli *CFTR*-genotyyppi *G551D/F508del*, ja näistä vain kahdella oli jokin muu kuin *G551D*-mutaatio (*S549N*). Keskimääräinen (SD) hien kloridi lähtötilanteessa (n = 25) oli 97,88 mmol/l (14,00). Keskimääräinen (SD) ulosteen elastaasi 1 -arvo lähtötilanteessa (n = 27) oli 28 µg/g (95).

Turvallisuuden primaarista päätetapahtumaa arvioitiin viikon 24 loppuun saakka (ks. kohta 4.8). Arvioidut toissijaiset ja eksploraatiiviset tehon päätetapahtumat olivat hien kloridin absoluuttinen muutos lähtötilanteesta hoitoviikon 24 loppuun mennessä, painon, painoindeksin (BMI) ja kehon koon (painon, painoindeksin ja kehon koon z-pistemäärien mukaan) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta hoitoviikolla 24 ja haiman toiminnan mittaukset, kuten ulosteen elastaasi 1 -arvo. Prosenttiarvotiedot ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta (eksploraatiivinen päätetapahtuma) olivat saatavissa 3 potilaalta ivakaftori 50 mg -ryhmässä ja 17 potilaalta ivakaftori 75 mg -ryhmässä.

Painoindeksin keskimääräinen (SD) absoluuttinen kokonaismuutos (molemmat ivakaftorin annosryhmät yhdessä) lähtötilanteesta viikolla 24 oli 0,32 kg/m<sup>2</sup> (0,54) ja keskimääräinen (SD) iän

mukaisen painoindeksin z-pistemäärän kokonaismuutos 0,37 (0,42). Keskimääräinen (SD) iän mukaisen kehon koon z-pistemäärän kokonaismuutos oli -0,01 (0,33). Ulosteen elastaasi 1 -arvon (n = 27) keskimääräinen (SD) kokonaismuutos lähtötilanteesta oli 99,8 µg/g (138,4). Kuusi potilasta, joiden alkuperäiset arvot olivat alle 200 µg/g, saavuttivat viikolla 24 tason  $\geq 200$  µg/g. Keskimääräinen (SD) kokonaismuutos prosentiarvossa ennustetusta FEV<sub>1</sub>-arvosta lähtötilanteesta viikolla 24 (eksploratiivinen päätetapahtuma) oli 1,8 (17,81).

Tutkimus 770-124: Tutkimus kystistä fibroosia sairastaville alle 24 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille

Ivakaftorin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta kystistä fibroosia sairastavilla 1 kuukauden – <24 kuukauden ikäisillä potilailla arvioitiin 24-viikkoisessa (vain osa B), avoimessa, yksihaarisessa tutkimuksessa, jossa 19 potilasta iältään 12 kuukautta – <24 kuukautta (lähtötilanteen keski-ikä 15,2 kuukautta), 11 potilasta iältään 6 kuukautta – <12 kuukautta, 6 potilasta iältään 4 kuukautta – <6 kuukautta ja 7 potilasta (osa A/B) iältään 1 kuukausi – <4 kuukautta sai ivakaftorihoitoa ikänsä ja painonsa mukaisesti. Kohorttien keski-ikä lähtötilanteessa olivat 15,2 kuukautta, 9,0 kuukautta, 4,5 kuukautta ja 1,9 kuukautta.

Primaarinen päätetapahtuma osassa B ja osassa A/B oli turvallisuus, jota arvioitiin viikon 24 loppuun saakka. Toissijaisia päätetapahtumia olivat farmakokinetiikka ja hien kloridin absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 24 viikon hoitajakson loppuun (ks. Farmakodynaamiset vaikutukset). Kolmansia päätetapahtumia olivat tehoon liittyvät mittaukset, kuten ulosteen elastaasi 1 ja kasvuparametrit.

Potilailla iältään 1 kuukausi – <24 kuukautta, joilla sekä lähtötilanteen että viikon 24 arvot olivat saatavilla, iän mukaisen painon, iän mukaisen pituuden ja pituuden mukaisen painon keskimääräiset (SD) z-pisteet on annettu taulukossa 9.

**Taulukko 9: Ivakaftorin vaikutus 1 kuukauden – <24 kuukauden ikäisten potilaiden kasvuparametreihin (lähtötilanteen ja viikon 24 arvot)**

Parametri	Potilas- määrä	Lähtötilanne		Absoluuttinen muutos viikolla 24	
		Keskiarvo (SD)	Mediaani (pienin, suurin)	Keskiarvo (SD)	Mediaani (pienin, suurin)
Iän mukaisen painon z-arvo	41	0,00 (0,94)	0,07 [-1,93, 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [-0,54, 2,66]
Iän mukaisen pituuden z-arvo	40	-0,03 (1,11)	-0,03 [-1,99, 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [-1,81, 3,38]
Pituuden mukaisen painon z-arvo	40	0,07 (1,02)	0,14 [-1,72, 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [-2,04, 2,22]

Niistä 24 potilaasta iältään 1 kuukausi – <24 kuukautta, joilla oli lähtötilanteessa haiman vajaatoiminta (määritelmänä oli ulosteen elastaasi 1 -arvo <200 µg/g), 14 potilaan ulosteen elastaasi 1 -arvo oli yli 200 µg/g viikon 24 kohdalla. Osien B ja A/B kokonaisväestössä ulosteen elastaasi 1 -arvon (µg/g) mediaani (pienin, suurin) lähtötilanteessa oli 55,5 (7,5, 500,0). Ulosteen elastaasi 1 -arvon absoluuttisen muutoksen mediaani (pienin, suurin) lähtötilanteesta (n = 40) viikolle 24 (n = 33) oli 126,0 (-23,0, 423,5).

*Ivakaftori yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa*

Ivakaftorin teho ja turvallisuus yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa vähintään 12-vuotiaille potilaille osoitettiin kolmessa faasin 3 tutkimuksessa, jotka olivat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, lumekontrolloituja (potilaat olivat heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja heillä oli toisessa alleelissa minimal function [MF] -mutaatio, n = 403) ja aktiivikontrolloituja (potilaat olivat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen, n = 107, tai heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja heillä oli toisessa alleelissa gating- tai CFTR-

jäännösaktiivisuuteen liittyvä mutaatio, n = 258). Tutkimusten pituudet olivat 24, 4 ja 8 viikkoa. Kaikkien tutkimusten potilaat soveltuivat osallistumaan avoimiin, pitkäaikaisiin jatkotutkimuksiin (tutkimus 445-105 tai tutkimus 445-110). Ks. lisätietoja ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin valmisteyhteenvedosta.

### Pediatriset potilaat

*Ivakaftori yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa*

Farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta 6 – <12-vuotiailla potilailla (n = 66) ja 2 – <6-vuotiailla potilailla (n = 75), joilla oli vähintään yksi *F508del*-mutaatio, arvioitiin kahdessa 24 viikon pituisessa avoimessa tutkimuksessa (tutkimus 445-106 ja tutkimus 445-111). Ks. lisätiedot ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin valmisteyhteenvedosta.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Ivakaftorin farmakokinetiikka on samankaltainen terveissä aikuisissa tutkimushenkilöissä ja kystistä fibroosia sairastavissa potilaissa.

Terveille, ei-paastonneille vapaaehtoisille suun kautta annetun 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen AUC-arvo ( $\pm$ SD) oli 10,60 (5,26)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ja keskimääräinen  $C_{\text{max}}$ -arvo ( $\pm$ SD) 0,768 (0,233)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Kun ivakaftoria annettiin 12 tunnin välein, vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutettiin päiviin 3–5 mennessä, kumulaatiokertoimen ollessa 2,2–2,9.

### Imeytyminen

Kun ivakaftoria annettiin suun kautta toistuvasti 12 tunnin välein, altistus suureni yleensä annoksen kasvun (25 mg:sta 450 mg:aan) mukaisesti. Ivakaftorialtistus kasvoi noin 2,5–4-kertaisesti, kun ivakaftoria annettiin rasvapitoisen ruoan kanssa. Yhdessä tetsakaftorin ja eleksakaftorin kanssa annetun ivakaftorin AUC-arvon nousu oli samankaltainen (noin kolminkertainen ja vastaavasti 2,5–4-kertainen). Monoterapiana tai yhdistelmähoidossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa annettava ivakaftori tulee sen vuoksi antaa rasvapitoisen ruoan kanssa. Ei-paastonneista mitatun  $T_{\text{max}}$ -arvon mediaani (vaihteluväli) on noin 4,0 (3,0, 6,0) tuntia.

Ivakaftorirakeilla ( $2 \times 75$  mg:n annospussit) oli samankaltainen biologinen hyötyosuus kuin 150 mg:n tabletilla, kun ne annettiin rasvapitoisen ruoan kanssa terveille aikuisille koehenkilöille. Rakeiden ja tablettien pienimmän neliösumman menetelmällä mitattu geometristen keskiarvojen suhde (90 % CI) oli  $AUC_{0-\infty}$ -arvon osalta 0,951 (0,839, 1,08) ja  $C_{\text{max}}$ -arvon osalta 0,918 (0,750, 1,12). Ruoan vaikutus ivakaftorin imeytymiseen on sama molempien lääkemuotojen kohdalla (tabletit ja rakeet).

### Jakautuminen

Ivakaftori sitoutuu noin 99-prosenttisesti plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja albumiiniin. Ivakaftori ei sitoudu ihmisen punasoluihin.

Kun terveille, ei-paastonneissa tilassa oleville tutkimushenkilöille annettiin ivakaftoria 150 mg:n annos suun kautta 12 tunnin välein 7 vuorokauden ajan, näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo ( $\pm$ SD) oli 353 (122) litraa.

### Biotransformaatio

Ivakaftori metaboloituu laajasti ihmisessä. *In vitro* ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että ivakaftori metaboloituu pääasiassa CYP3A:n avulla. M1 ja M6 ovat ivakaftorin kaksi päämetaboliittia ihmisessä. M1:n voimakkuus on noin 1/6 ivakaftorin voimakkuudesta, ja metaboliitin katsotaan olevan farmakologisesti aktiivinen. M6:n voimakkuus on alle 1/50 ivakaftorin voimakkuudesta, ja metaboliitin ei katsota olevan farmakologisesti aktiivinen.

CYP3A4\*22:n heterotsygoottisen genotyypin vaikutus ivakaftori-, tetsakaftori- ja eleksakaftorialtistukseen on yhdenmukainen samanaikaisesti annettavan heikon CYP3A4:n estäjän vaikutuksen kanssa, joka ei ole kliinisesti merkityksellinen. Ivakaftorin, tetsakaftorin tai eleksakaftorin annoksen muuttamisen ei katsota olevan tarpeellista. CYP3A4\*22:n homotsygoottisen genotyypin potilaisiin vaikutuksen odotetaan olevan voimakkaampi. Tietoja ei kuitenkaan ole saatavissa tällaisista potilaista.

### Eliminaatio

Suurin osa terveille vapaaehtoisille suun kautta annetusta ivakaftorista (87,8 %) eliminoitui ulosteen mukana metabolisen muuntumisen jälkeen. Päämetaboliitit M1 ja M6 muodostivat noin 65 % eliminoidusta kokonaisannoksesta, josta M1:n osuus oli 22 % ja M6:n osuus 43 %. Ivakaftorin erittyminen virtsan kautta muuttumattomana kanta-aineena oli merkityksetöntä. Näennäinen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 12 tuntia kerta-annoksen jälkeen ei-paastonneessa tilassa. Ivakaftorin näennäinen puhdistuma (CL/F) oli samankaltainen terveissä tutkimushenkilöissä ja kystistä fibroosia sairastavissa potilaissa. Puhdistuman keskiarvo ( $\pm$ SD) 150 mg:n kerta-annoksella oli 17,3 (8,4) l/h terveissä tutkimushenkilöissä.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ivakaftorin farmakokinetiikka on yleensä lineaarista aikaan tai annokseen nähden välillä 25–250 mg.

### Erityisväestöt

#### *Maksan vajaatoiminta*

Ivakaftorin 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavista aikuispotilaista (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) mitattu ivakaftorin  $C_{max}$  oli samankaltainen (keskiarvo [ $\pm$ SD] 0,735 [0,331]  $\mu$ g/ml) kuin terveillä, demografisesti vastaavilla tutkimushenkilöillä, mutta ivakaftorin  $AUC_{0-\infty}$  oli noin kaksi kertaa suurempi (keskiarvo [ $\pm$ SD] 16,80 [6,14]  $\mu$ g·h/ml). Simulaatiot, joilla ennustettiin ivakaftorialtistusta vakaassa tilassa, osoittivat, että vähentämällä annosta 12 tunnin välein annettavasta 150 mg:sta kerran vuorokaudessa annettavaan 150 mg:aan, kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden vakaan tilan  $C_{min}$ -arvot vastaisivat niiltä aikuisilta mitattuja, joiden maksan toiminta oli normaali ja jotka saivat 150 mg:n annoksen 12 tunnin välein.

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) sairastavilla potilailla ivakaftorin  $AUC$ -arvo suureni noin 50 %:lla sen jälkeen, kun potilaille annettiin 10 vuorokauden ajan useita annoksia ivakaftoria, tetsakaftoria ja eleksakaftoria.

Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka C, pistemäärä 10–15) vaikutusta monoterapiana tai yhdessä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa annetun ivakaftorin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Ei tiedetä, missä määrin altistus suurenee näillä potilailla, mutta altistuksen odotetaan olevan suurempi kuin mitä kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla on todettu.

Ohjeet asianmukaisesta käytöstä ja annosmuutoksista, ks. taulukko 3 kohdasta 4.2.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Ivakaftorilla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Ihmisellä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa ivakaftorin ja sen metaboliittien eliminaatio virtsan kautta oli minimaalista (vain 6,6 % kokonaisradioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta). Merkityksetön määrä ivakaftoria erittyi virtsaan muuttumattomana kanta-aineena (vähemmän kuin 0,01 % suun kautta annetun 500 mg:n kerta-annoksen jälkeen).

Annoksen muuttamista ei suositella lievässä ja kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Varovaisuutta suositellaan kuitenkin, kun ivakaftoria annetaan vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa

sairastaville potilaille (kreatiniinin puhdistuma enintään 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Rotu

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta ivakaftorin farmakokinetiikkaan valkoihoisilla (n = 379) tai ei-valkoihoisilla (n = 29) potilailla.

### Sukupuoli

Ivakaftorin farmakokineettiset parametrit ovat miehillä ja naisilla samankaltaiset.

### Iäkkäät

Monoterapiana käytetyn ivakaftorin kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana riittävästi vähintään 65-vuotiaita potilaita sen määrittämiseen, ovatko farmakokineettiset parametrit tässä ikäryhmässä samanlaiset kuin nuoremmilla aikuisilla vai ei.

### Pediatriset potilaat

Kompartmentaalisella analyysillä määritetty ennustettu ivakaftorialtistus, joka perustuu faasin 2 ja 3 tutkimuksissa havaittuihin ivakaftoripitoisuuksiin, on esitetty ikäryhmittäin taulukossa 10.

**Taulukko 10: Keskimääräinen (SD) ivakaftorialtistus ikäryhmittäin**

Ikäryhmä	Annos	C <sub>min, ss</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/ml)
1 kuukausi – <2 kuukautta (≥3 kg)*	13,4 mg 24 tunnin välein	0,300 (0,221) <sup>†</sup>	5,84 (2,98)
2 kuukautta – <4 kuukautta (≥3 kg)*	13,4 mg 12 tunnin välein	0,406 (0,266) <sup>†</sup>	6,45 (3,43) <sup>†</sup>
4 kuukautta – <6 kuukautta (≥5 kg)*	25 mg 12 tunnin välein	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 kuukautta – <12 kuukautta (≥5 kg – <7 kg) <sup>‡</sup>	25 mg 12 tunnin välein	0,336	5,41
6 kuukautta – <12 kuukautta (7 kg – <14 kg)	50 mg 12 tunnin välein	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 kuukautta – <24 kuukautta (7 kg – <14 kg)	50 mg 12 tunnin välein	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 kuukautta – <24 kuukautta (≥14 kg – <25 kg)	75 mg 12 tunnin välein	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2–5-vuotiaat (<14 kg)	50 mg 12 tunnin välein	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2–5-vuotiaat (≥14 kg – <25 kg)	75 mg 12 tunnin välein	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6–11-vuotiaat <sup>§</sup> (≥14 kg – <25 kg)	75 mg 12 tunnin välein	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6–11-vuotiaat <sup>§</sup> (≥25 kg)	150 mg 12 tunnin välein	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12–17-vuotiaat	150 mg 12 tunnin välein	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Aikuiset (≥18-vuotiaat)	150 mg 12 tunnin välein	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

\* 1 – <6 kuukauden ikäisten potilaiden gestatioikä oli ≥37 viikkoa.

<sup>†</sup> Altistukset 1 – <4 kuukauden ikäisillä potilailla ovat ennusteita, jotka perustuvat fysiologisen farmakokineettisen mallin mukaisiin, tästä ikäryhmästä saatuja tietoja hyödyntäviin simulaatioihin.



‡ Arvot perustuvat yhden potilaan tietoihin; keskihajontaa ei raportoitu.

§ Altistukset 6–11-vuotiailla potilailla ovat ennusteita, jotka perustuvat populaatiofarmakokineettisen mallin mukaisiin, tästä ikäryhmästä saatuja tietoja hyödyntäviin simulaatioihin.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

#### Tiineys ja hedelmällisyys

Ivakaftoriin liittyi vähäistä rakkularauhasten painon laskua, hedelmällisyyden kokonaisindeksin ja tiineyksien lukumäärän laskua naarailla, jotka pariutuivat hoidettujen urosten kanssa, sekä keltarauhasten määrän ja implantaatiopaikkojen määrän merkittävää laskua ja sen seurauksena poikueiden keskimääräisen koon pienenemistä ja elinkelpoisten alkuiden määrän vähenemistä hoidetuilla naarailla. Hedelmällisyyttä koskevien löydösten haittavaikutuksetonta altistustaso kuvaavan NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 4-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille käytettäessä ivakaftori-monoterapiaa aikuisilla ihmisillä, jotka saavat suurinta ihmiselle suositeltua annosta (MRHD). Ivakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien ja kaniinien istukan.

#### Peri- ja postnataalin kehitys

Ivakaftori pienensi elonjäämis- ja imetyksindeksejä ja alensi poikasten painoa. Elinkelpoisuuden ja jälkeläisten kasvun NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 3-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille käytettäessä ivakaftori-monoterapiaa aikuisilla ihmisillä, jotka saavat suurinta ihmiselle suositeltua annosta.

#### Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset

Kaihilöydöksiä todettiin nuorilla rotilla, joille oli annettu syntymän jälkeisinä päivinä 7–35 ivakaftoria annoksina, jotka vastasivat 0,22-kertaista ihmisen altistusta suurimmalla ihmiselle suositellulla annoksella ivakaftorin ja sen metaboliittien systeemisen altistuksen perusteella ivakaftori-monoterapiassa. Tätä löydöstä ei ole todettu tiineysajan päivinä 7–17 ivakaftorihoitoa saaneiden naarasrottien sikiöillä, rotan poikasilla, jotka altistuivat ivakaftorille maidon kautta syntymän jälkeiseen päivään 20 asti, 7 viikon ikäisillä rotilla, eikä 3,5–5 kuukauden ikäisillä koirilla, joita hoidettiin ivakaftorilla. Näiden löydösten mahdollista merkitystä ihmiselle ei tunneta.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Kroskarmelloosinatrium  
Hypromelloosiasetaattisinaatti  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Mannitoli  
Sukraloosi  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

Seoksen on osoitettu olevan stabiili yhden tunnin ajan sekoittamisen jälkeen.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

BoPET/PE/folio/PE (biaksiaalisesti suunnattu polyeteenitereftalaatti / polyeteeni / kalvo / polyeteeni) -annospussi.

Kalydeco 13,4 mg rakeet, annospussi, Kalydeco 25 mg rakeet, annospussi, Kalydeco 50 mg rakeet, annospussi ja Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi

Pakkauskoko on 56 annospussia (pakkaus sisältää 4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia).

Kalydeco 13,4 mg rakeet, annospussi, Kalydeco 59,5 mg rakeet, annospussi ja Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi

Pakkauskoko on 28 annospussia (pakkaus sisältää 4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 7 annospussia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. heinäkuuta 2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. huhtikuuta 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Pitkäaikainen tehotutkimus, jossa verrataan taudin etenemistä CF:ää sairastavilla lapsilla, joilla on määritetty <i>CFTR</i> -geenin gating-mutaatio ja jotka ovat iältään 2–5-vuotiaita Kalydeco-hoidon alussa, taudin etenemiseen samanaikaisessa, vastaavassa kohortissa, joka koostuu CF:ää sairastavista lapsista, jotka eivät ole koskaan saaneet Kalydeco-hoitoa.	Välianalyysi 1: joulukuu 2017 Välianalyysi 2: joulukuu 2019 Välianalyysi 3: joulukuu 2021 Lopullinen raportti: joulukuu 2023

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUSTA VARTEN – 56 TABLETIN PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Ota rasvapitoisen ruoan kanssa.

Älä riko, pureskele tai liuota tabletteja.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kalydeco 150 mg tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET – 56 TABLETIN PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 150 mg tabletti  
ivacaftor

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Vertex Pharmaceuticals

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOLEVYÄ VARTEN – 28 TABLETIN PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

Ota rasvapitoisen ruoan kanssa.

Älä riko, pureskele tai liuota tabletteja.

Sulje alla olevan kielekkeen avulla

Avaa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kalydeco 150 mg tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY – 28 TABLETIN PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

Ota rasvapitoisen ruoan kanssa.

Älä riko, pureskele tai liuota tabletteja.

Ma Ti Ke To Pe La Su

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET – 28 TABLETIN PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 150 mg tabletti  
ivacaftor

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Vertex

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOLEVYÄ VARTEN – 28 TABLETIN PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 tabl.: 75 mg ivacaftor

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

Ota rasvapitoisen ruoan kanssa.

Älä riko, pureskele tai liuota tabletteja.

Sulje alla olevan kielekkeen avulla

Avaa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/007

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kalydeco 75 mg tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVY – 28 TABLETIN PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 tabl.: 75 mg ivacaftor

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.

Ota rasvapitoisen ruoan kanssa.

Älä riko, pureskele tai liuota tabletteja.

Ma Ti Ke To Pe La Su

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/007

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET – 28 TABLETIN PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 75 mg tabletti  
ivacaftor

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Vertex

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS PULLOA VARTEN**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Ota rasvapitoisen ruoan kanssa.

Älä riko, pureskele tai liuota tabletteja.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kalydeco 150 mg tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

56 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS ANNOSPUSIA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 13,4 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor  
1 – <2 kuukauden ikäisille potilaille

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 13,4 mg ivakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

28 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 7 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Avaa nostamalla tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/010

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kalydeco 13,4 mg rakeet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**VÄLIPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KUORI ANNOSPUSIA VARTEN**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 13,4 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 13,4 mg ivakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

7 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

Ma Ti Ke To Pe La Su

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/010

**13. ERÄNUMERO**

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ANNOSPUSSIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kalydeco 13,4 mg rakeet  
ivacaftor  
Suun kautta

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Vertex Pharmaceuticals



## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### ULKOPAKKAUS ANNOSPUSIA VARTEN

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 13,4 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor  
2 – <4 kuukauden ikäisille potilaille

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää 13,4 mg ivakaftoria.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet, annospussi

56 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Avaa nostamalla tästä

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/011

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kalydeco 13,4 mg rakeet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**VÄLIPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KUORI ANNOSPUSIA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 13,4 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 13,4 mg ivakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

14 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

Aamu

Ilta

Ma Ti Ke To Pe La Su

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/011

**13. ERÄNUMERO**

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ANNOSPUSSIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kalydeco 13,4 mg rakeet  
ivacaftor  
Suun kautta

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Vertex Pharmaceuticals

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS ANNOSPUSIA VARTEN**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 25 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 25 mg ivakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

56 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Avaa nostamalla tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/006

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kalydeco 25 mg rakeet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.



**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## VÄLIPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### KUORI ANNOSPUSSIA VARTEN

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kalydeco 25 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää 25 mg ivakaftoria.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet, annospussi

14 annospussia

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

Aamu

Ilta

Ma Ti Ke To Pe La Su

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/006

**13. ERÄNUMERO**

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ANNOSPUSSIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kalydeco 25 mg rakeet  
ivacaftor  
Suun kautta

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Vertex Pharmaceuticals

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS ANNOSPUSIA VARTEN**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 50 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 50 mg ivakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

56 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Avaa nostamalla tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kalydeco 50 mg rakeet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**VÄLIPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KUORI ANNOSPUSIA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 50 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 50 mg ivakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

14 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

Aamu

Ilta

Ma Ti Ke To Pe La Su



**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/003

**13. ERÄNUMERO**

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ANNOSPUSSIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kalydeco 50 mg rakeet  
ivacaftor  
Suun kautta

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Vertex Pharmaceuticals

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS ANNOSPUSIA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 59,5 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 59,5 mg ivakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

28 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 7 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Avaa nostamalla tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/008

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kalydeco 59,5 mg rakeet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**VÄLIPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KUORI ANNOSPUSIA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 59,5 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 59,5 mg ivakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

7 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

Ma Ti Ke To Pe La Su

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/008

**13. ERÄNUMERO**

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ANNOSPUSSIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kalydeco 59,5 mg rakeet  
ivacaftor  
Suun kautta

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Vertex Pharmaceuticals

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS ANNOSPUSIA VARTEN**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 75 mg ivakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

56 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Avaa nostamalla tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.



**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kalydeco 75 mg rakeet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**VÄLIPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****KUORI ANNOSPUSSIA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 75 mg ivakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

14 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

Aamu

Ilta

Ma Ti Ke To Pe La Su

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/004

**13. ERÄNUMERO**

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ANNOSPUSSIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kalydeco 75 mg rakeet  
ivacaftor  
Suun kautta

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Vertex Pharmaceuticals

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS ANNOSPUSIA VARTEN – 28 ANNOSPUSIN PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 75 mg ivakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

28 annospussia

4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 7 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Avaa nostamalla tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/009

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kalydeco 75 mg rakeet

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**VÄLIPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KUORI ANNOSPUSIA VARTEN – 7 ANNOSPUSIN PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi  
ivacaftor

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi annospussi rakeita sisältää 75 mg ivakaftoria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet, annospussi

7 annospussia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Käyttöohje

Sekoita annospussin koko sisältö 5 ml:aan potilaan iälle sopivaan pehmeään, korkeintaan huoneenlämpöiseen ruokaan tai nesteeseen. Nautittava kokonaan.

Käytettävä yhden tunnin kuluessa sekoittamisesta, juuri ennen rasvapitoista ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.

Käytä kaikki 7 päivän annokset ennen kuin aloitat uuden kuoren.

Ma Ti Ke To Pe La Su

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/782/009

**13. ERÄNUMERO**

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ANNOSPUSSIT – 28 ANNOSPUSSIN PAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Kalydeco 75 mg rakeet  
ivacaftor  
Suun kautta

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

**6. MUUTA**

Vertex Pharmaceuticals

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Kalydeco 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen ivakaftori

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Kalydeco on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kalydeco-valmistetta
3. Miten Kalydeco-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kalydeco-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Kalydeco on ja mihin sitä käytetään**

Kalydeco-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on ivakaftori. Ivakaftori vaikuttaa CFTR-proteiinin tasolla. CFTR-proteiini muodostaa solun pintaan käytävän, jota pitkin esimerkiksi kloridihiukkaset voivat liikkua sisään ja ulos solusta. Kystistä fibroosia (CF) sairastavilla henkilöillä kloridin liikkuminen on vähäisempää *CFTR*-geenin mutaatioiden vuoksi (lueteltu alla). Ivakaftori auttaa tiettyjä poikkeavia CFTR-proteiineja avautumaan useammin, jotta kloridin liikkuminen solujen sisään ja soluista ulos helpottuu.

Kalydeco-tabletteja käytetään:

- Monoterapiana sellaisten kystistä fibroosia sairastaville vähintään 6-vuotiaille ja vähintään 25 kg painaville potilaille, joilla on *R117H CFTR*-mutaatio tai yksi seuraavista gating-mutaatioista *CFTR*-geenissä: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R*.
- Yhdistelmänä tetsakaftori/ivakaftori-tablettien kanssa sellaisille kystistä fibroosia sairastaville vähintään 6-vuotiaille potilaille, joilla on kaksi *F508del*-mutaatiota *CFTR*-geenissä (homotsygoottinen *F508del*-mutaation suhteen) tai joilla on yksi *F508del*-mutaatio ja jokin toinen mutaatio, joka johtaa CFTR-proteiinin määrän ja/tai toiminnan vähenemiseen (heterotsygoottinen *F508del*-mutaation suhteen ja residual function (RF) -mutaatio). Jos sinulle on määrätty Kalydeco-valmistetta otettavaksi tetsakaftori/ivakaftorin kanssa, lue jälkimmäisen pakkausseloste. Se sisältää tärkeää tietoa siitä, miten näitä kahta lääkettä otetaan.
- Yhdistelmänä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftori-tablettien kanssa sellaisille kystistä fibroosia sairastaville vähintään 6-vuotiaille potilaille, joilla on vähintään yksi *F508del*-mutaatio *CFTR*-geenissä. Jos sinulle on määrätty Kalydeco-valmistetta otettavaksi ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa, lue jälkimmäisen pakkausseloste. Se sisältää tärkeää tietoa siitä, miten näitä kahta lääkettä otetaan.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Kalydeco-valmistetta

### Älä ota Kalydeco-valmistetta

- jos olet allerginen ivakaftorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Kalydeco-valmistetta.

- Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on tai on aiemmin ollut maksaongelmia. Lääkärin on ehkä muutettava annostasi.
- Joillakin Kalydeco-valmistetta (yksinään tai yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän tai ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa) saaneilla potilailla on havaittu maksaentsyymien määrän lisääntymistä veressä. Kerro heti lääkärille, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista, sillä ne saattavat olla merkki maksaongelmista:
  - Kipu tai epä mukava tunne ylävatsan oikealla puolella
  - Kellertävä iho tai silmien valkoisen osan keltaisuus
  - Ruokahaluttomuus
  - Pahoinvointi tai oksentelu
  - Tumma virtsa
- Lääkäri tekee sinulle muutamia verikokeita maksasi toiminnan tarkistamiseksi ennen hoitoa ja hoidon aikana. Kokeita otetaan erityisesti ensimmäisen vuoden aikana ja erityisesti silloin, jos maksaentsyymitasosi verikokeissa ovat aikaisemmin olleet korkeat.
- Kalydeco-valmistetta ottavilla potilailla on raportoitu masennusta (mukaan lukien itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä), pääasiassa yhdistelmähoidossa tetsakaftori/ivakaftorin tai ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa. Masennusoireet ovat yleensä alkaneet kolmen ensimmäisen hoitokuukauden kuluessa. Keskustele heti lääkärin kanssa, jos sinulla (tai tätä lääkettä ottavalla henkilöllä) esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista, sillä ne saattavat olla merkkejä masennuksesta: surullisuus tai mielialan muuttuminen, ahdistuneisuus, epämiellyttävät tunnetilat tai itsetuhoiset tai itsemurha-ajatukset.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on tai on aiemmin ollut munuaisongelmia.
- Kalydeco-valmistetta ei suositella, jos sinulle on tehty elinsiirto.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät hormonaalisia ehkäisyvalmisteita – esim. jos olet nainen ja käytät ehkäisytabletteja. Tämä saattaa tarkoittaa sitä, että saat todennäköisemmin ihottumaa ottaessasi Kalydeco-valmistetta yhdessä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa.
- Silmän linssin poikkeavuuksia (kaihia) ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on havaittu joillakin Kalydeco-hoitoa (yksinään tai yhdessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän tai ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa) saaneilla lapsilla ja nuorilla. Lääkäri saattaa tehdä silmätutkimuksia ennen hoitoa ja sen aikana.
- Kalydeco-valmistetta tulee käyttää vain, jos *CFTR*-geenissäsi on jokin kohdassa 1 (Mitä Kalydeco on ja mihin sitä käytetään) mainituista mutaatioista.

### Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 1 kuukauden ikäisille lapsille, sillä ei tiedetä, onko ivakaftori turvallinen ja tehokas näille lapsille.

Älä anna tätä lääkettä yhdistelmänä tetsakaftori/ivakaftorin kanssa alle 6-vuotiaille lapsille tai ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa alle 2-vuotiaille lapsille, sillä ei tiedetä, ovatko nämä lääkkeet turvallisia ja tehokkaita näille potilaille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Kalydeco**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Kalydeco toimii, tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotakin alla luetelluista lääkkeistä. Lääkäri saattaa katsoa parhaaksi säätää annostasi tai lisätä seurantaasi.

- **Sienilääkkeet** (joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli.
- **Antibiootit** (joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi klaritromysiini, erytromysiini, rifabutiini, rifampisiini ja telitromysiini.
- **Epilepsialääkkeet** (joita käytetään epilepsisten kohtausten tai kouristuskohtausten hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini.
- **Rohdosvalmisteet.** Näihin kuuluu esimerkiksi mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)
- **Immuunisalpaajat** (joita käytetään elinsiirron jälkeen). Näitä ovat esimerkiksi siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi ja takrolimuusi.
- **Sydänglykosidit** (joita käytetään joidenkin sydänsairauksien hoitoon). Näihin kuuluu esimerkiksi digoksiini.
- **Verenhennuslääkkeet** (joita käytetään verihyytymien estoon). Näihin kuuluu esimerkiksi varfariini.
- **Diabeteslääkkeet.** Näitä ovat esimerkiksi glimepiridi ja glipitsidi.
- **Verenpainelääkkeet** (joita käytetään korkean verenpaineen hoitoon). Näihin kuuluu esimerkiksi verapamiili.

### **Kalydeco ruuan ja juoman kanssa**

Vältä greippiä sisältäviä ruokia ja juomia hoidon aikana, sillä ne saattavat lisätä Kalydeco-valmisteen haittavaikutusten todennäköisyyttä lisäämällä ivakaftorin määrää elimistössäsi.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Kalydeco-valmisteen käytön välttäminen raskauden aikana voi olla parasta, mikäli mahdollista. Lääkäri auttaa sinua päättämään mikä on parasta sinulle ja lapsellesi.

Ivakaftori kulkeutuu rintamaitoon. Jos aiot imettää, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Kalydeco-valmisteen ottamista. Lääkäri päättää, suositellaanko sinulle rintaruokinnan lopettamista vai ivakaftorihoidon lopettamista. Lääkäri ottaa huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Kalydeco voi aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta, älä aja, pyöräile tai käytä koneita.

### **Kalydeco sisältää laktoosia ja natriumia**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Kalydeco sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten Kalydeco-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Lääkäri päättää, mikä lääke ja annos on oikea sinulle.

Kalydeco-valmisteen annostussuositukset on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1: Annostussuositukset**

Ikä/paino	Aamuannos	Ilta-annos
<b>Kalydeco monoterapiana</b>		
Vähintään 6-vuotiaat, $\geq 25$ kg	Yksi Kalydeco 150 mg:n tabletti	Yksi Kalydeco 150 mg:n tabletti
<b>Kalydeco yhdessä tetsakaftori/ivakaftorin kanssa</b>		
6-vuotiaat – alle 12-vuotiaat, $< 30$ kg	Yksi tetsakaftori 50 mg/ivakaftori 75 mg -tabletti	Yksi Kalydeco 75 mg:n tabletti
6-vuotiaat – alle 12-vuotiaat, $\geq 30$ kg	Yksi tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg -tabletti	Yksi Kalydeco 150 mg:n tabletti
Vähintään 12-vuotiaat	Yksi tetsakaftori 100 mg/ivakaftori 150 mg -tabletti	Yksi Kalydeco 150 mg:n tabletti
<b>Kalydeco yhdessä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa</b>		
6-vuotiaat – alle 12-vuotiaat, $< 30$ kg	Kaksi ivakaftori 37,5 mg/tetsakaftori 25 mg/eleksakaftori 50 mg -tablettia	Yksi Kalydeco 75 mg:n tabletti
6-vuotiaat – alle 12-vuotiaat, $\geq 30$ kg	Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia	Yksi Kalydeco 150 mg:n tabletti
Vähintään 12-vuotiaat	Kaksi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -tablettia	Yksi Kalydeco 150 mg:n tabletti

Ota aamu- ja ilta-annokset, rasvapitoisen ruoan kanssa. Annosvälin on oltava noin 12 tuntia.

Sinun täytyy jatkaa muiden käyttämiesi lääkkeiden ottamista, ellei lääkäri määrää sinut lopettamaan käytön.

Jos sinulla kohtalaisia tai vaikeita maksaongelmia, lääkäri saattaa katsoa tarpeelliseksi pienentää tablettiannostasi, sillä maksasi ei käsittele lääkettä yhtä nopeasti kuin henkilöillä, joiden maksan toiminta on normaali.

Tämä lääke otetaan suun kautta.

Niele tabletti kokonaisena. Älä riko, pureskele tai liuota tabletteja. Ota Kalydeco-tabletit rasvapitoisen ruoan kanssa.

Rasvapitoisia aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistuksessa on käytetty voita tai öljyjä tai jotka sisältävät kananmunaa. Muita rasvapitoisia ruokia ovat:

- juusto, täysrasvainen maito, täysrasvaisesta maidosta valmistetut tuotteet, jogurtti, suklaa
- lihatuotteet, rasvainen kala
- avokado, hummus, soijapohjaiset tuotteet (tofu)
- pähkinät, rasvapitoiset ravintopatukat tai -juomat.

#### **Jos otat enemmän Kalydeco-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Sinulla saattaa esiintyä haittavaikutuksia, mukaan lukien niitä, jotka on mainittu kohdassa 4 alempana. Jos niin tapahtuu, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan neuvojen saamiseksi. Jos mahdollista, ota lääkkeesi ja tämä pakkausseloste mukaasi.



## **Jos unohtat ottaa Kalydeco-valmistetta**

Ota unohtamasi annos, jos on kulunut alle 6 tuntia siitä, kun unohdit ottaa sen. Muussa tapauksessa odota, kunnes on aika ottaa seuraava normaalin aikataulun mukainen annos. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

## **Jos lopetat Kalydeco-valmisteen oton**

Ota Kalydeco-valmistetta niin pitkään kuin lääkäri suosittelee. Älä lopeta käyttöä, ellei lääkäri neuvo tekemään niin. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Vakavia haittavaikutuksia**

Mahakipu (vatsakipu) ja maksaentsyymien määrän lisääntyminen veressä.

### **Mahdollisia maksaongelmien merkkejä**

Maksaentsyymien määrän lisääntyminen veressä on yleistä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Sitä on raportoitu myös potilailla, jotka ottavat Kalydeco-valmistetta yksinään tai yhdistelmänä tetsakaftori/ivakaftorin tai ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa.

**Potilailla, jotka ottavat Kalydeco-valmistetta yhdistelmänä tetsakaftori/ivakaftori/eleksakaftorin kanssa ja joilla on vaikea maksasairaus, on raportoitu maksavaurioita ja maksan toiminnan heikkenemistä.** Maksan toiminnan heikkeneminen voi olla vakavaa ja saattaa vaatia elinsiirron.

Nämä saattavat olla merkkejä maksaongelmista:

- kipu tai epämukava tunne ylävatsan oikealla puolella
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi tai oksentelu
- tumma virtsa.

### **Masennus**

Sen merkkejä ovat surullisuus tai mielialan muutos, ahdistuneisuus, epämiellyttävät tunnetilat.

**Kerro heti lääkärille**, jos sinulle ilmaantuu mitä tahansa näistä haittavaikutuksista.

**Hyvin yleisiä** haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- ylähengitysteiden infektio (vilustuminen, flunssa) mukaan lukien kurkkukipu ja nenän tukkoisuus
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- maha- tai vatsakipu
- muutokset liman bakteerien tyypissä
- maksaentsyymien määrän lisääntyminen (merkkejä maksan rasituksesta)
- ihottuma.

**Yleisiä** haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- nuha
- korvakipu, korvavaivat

- korvien soiminen
- korvansisäinen punoitus
- sisäkorvan häiriö (pyörrytys tai pyörimisen tunne)
- nenän sivuonteloiden vaivat (sivuonteloiden tukkoisuus)
- kurkun punoitus
- rintakyhmy
- pahoinvointi
- influenssa
- alhainen verensokeri (hypoglykemia)
- poikkeava hengitys (hengästyneisyys tai hengitysvaikeudet)
- ilmavaivat
- akne
- kutiava iho
- verikokeissa näkyvä suurentunut kreatiinikinaasipitoisuus (merkki lihasten hajoamisesta).

**Melko harvinaisia** haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- korvan tukkoisuus
- rintatulehdus
- rintojen suureneminen miehillä
- nännien muutokset tai nännikipu
- hengityksen vinkuminen
- verenpaineen nousu.

**Tuntemattomia** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- maksavaurio
- bilirubiiniarvon nousu (maksan toimintaa koskevissa verikokeissa).

### **Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla**

Lapsilla ja nuorilla havaitut haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin ne, joita on havaittu aikuisilla. Maksaentsyymien määrän lisääntymistä veressä on kuitenkin havaittu useammin pienillä lapsilla.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Kalydeco-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa, läpipainopakkauksessa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Kalydeco sisältää

Vaikuttava aine on ivakaftori.

#### Kalydeco 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg ivakaftoria.

#### Kalydeco 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ivakaftoria.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, hypromelloosiasetaattisuksinaatti, kroskarmelloosinatrium, natriumlauryylisulfaatti (E487), kolloidinen vedetön piidioksidi ja magnesiumstearaatti.
- Tabletin kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli (PEG 3350), talkki, indigokarmiinalumiinilakka (E132) ja karnaubavaha.
- Painomuste: sellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520) ja väkevä ammoniakkiliuos.

Ks. kohdan 2 loppu – Kalydeco sisältää laktoosia ja natriumia.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalydeco 75 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleansinisiä, kapselin muotoisia ja kooltaan 12,7 mm × 6,8 mm. Tablettien toisella puolella on mustalla musteella painettu merkintä ”V 75”. Toinen puoli on merkitsemätön.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavissa:

- 28 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä läpipainolevypakkaus

Kalydeco 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleansinisiä, kapselin muotoisia ja kooltaan 16,5 mm × 8,4 mm. Tablettien toisella puolella on mustalla musteella painettu merkintä ”V 150”. Toinen puoli on merkitsemätön.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavissa:

- 28 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä läpipainolevypakkaus
- 56 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä läpipainopakkaus
- 56 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä pullo

### Myyntiluvan haltija

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

## Valmistaja

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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, United Kingdom (Northern Ireland)**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/Тlf/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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

## Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Kalydeco 13,4 mg rakeet, annospussi**  
**Kalydeco 25 mg rakeet, annospussi**  
**Kalydeco 50 mg rakeet, annospussi**  
**Kalydeco 59,5 mg rakeet, annospussi**  
**Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi**  
ivakaftori

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos havaitset lapsellesi ilmaantuvia haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Kalydeco on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Kalydeco-valmistetta
3. Miten Kalydeco-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kalydeco-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Kalydeco on ja mihin sitä käytetään**

Kalydeco-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on ivakaftori. Ivakaftori vaikuttaa CFTR-proteiinin tasolla. CFTR-proteiini muodostaa solun pintaan käytävän, jota pitkin esimerkiksi kloridihiukkaset voivat liikkua sisään ja ulos solusta. Kystistä fibroosia (CF) sairastavilla henkilöillä kloridin liikkuminen on vähäisempää *CFTR*-geenin mutaatioiden vuoksi (lueteltu alla). Ivakaftori auttaa tiettyjä poikkeavia CFTR-proteiineja avautumaan useammin, jotta kloridin liikkuminen solujen sisään ja soluista ulos helpottuu.

Kalydeco-rakeita käytetään:

- Monoterapiana sellaisten kystistä fibroosia sairastavien, vähintään 1 kuukauden ikäisten ja 3 kg – alle 25 kg painavien vauvojen ja lasten hoidossa, joilla on *R117H CFTR* -mutaatio tai yksi seuraavista gating-mutaatioista *CFTR*-geenissä: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* tai *S549R*.
- Yhdistelmänä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftori-rakeiden kanssa sellaisille kystistä fibroosia sairastaville 2–6-vuotiaille potilaille, joilla on vähintään yksi *F508del*-mutaatio *CFTR*-geenissä. Jos sinulle on määrätty Kalydeco-valmistetta otettavaksi ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa, lue jälkimmäisen pakkausseloste. Se sisältää tärkeitä tietoja siitä, miten näitä kahta lääkettä otetaan.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Kalydeco-valmistetta

### Älä anna lapsellesi Kalydeco-valmistetta

- jos lapsesi on allerginen ivakaftorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen kuin lapsesi ottaa Kalydeco-valmistetta.

- Keskustele lapsesi lääkärin kanssa, jos lapsellasi on tai on aiemmin ollut maksaongelmia. Lääkäri on ehkä muutettava lapsesi annosta.
- Joillakin Kalydeco-valmistetta (yksinään tai yhdessä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa) saaneilla potilailla on havaittu maksaentsyymien määrän lisääntymistä veressä. Kerro heti lapsesi lääkärille, jos lapsellasi esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista, sillä ne saattavat olla merkki maksaongelmista:
  - Kipu tai epämiellyttävä tunne ylävatsan oikealla puolella
  - Kellertävä iho tai silmien valkoisen osan keltaisuus
  - Ruokahaluttomuus
  - Pahoinvointi tai oksentelu
  - Tumma virtsa
- Lääkäri tekee lapsellesi muutamia verikokeita lapsesi maksan toiminnan tarkistamiseksi ennen hoitoa ja hoidon aikana. Kokeita otetaan erityisesti ensimmäisen vuoden aikana ja erityisesti silloin, jos lapsesi maksaentsyymitasot verikokeissa ovat aikaisemmin olleet korkeat.
- Kalydeco-valmistetta ottavilla potilailla on raportoitu masennusta (mukaan lukien itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä), pääasiassa yhdistelmähoitossa ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa. Masennusoireet ovat yleensä alkaneet kolmen ensimmäisen hoitokuukauden kuluessa. Keskustele heti lääkärin kanssa, jos sinulla (tai tätä lääkettä ottavalla henkilöllä) esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista, sillä ne saattavat olla merkkejä masennuksesta: surullisuus tai mielialan muuttuminen, ahdistuneisuus, epämiellyttävät tunnetilat tai itsetuhoiset tai itsemurha-ajatukset.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos lapsellasi on tai on aiemmin ollut munuaisongelmia.
- Kalydeco-valmistetta ei suositella potilaille, joille on tehty elinsiirto.
- Silmän linssin poikkeavuuksia (kaihia) ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on havaittu joillakin lapsilla ja nuorilla hoidon aikana (kun Kalydeco-valmistetta on käytetty yksinään tai yhdessä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa). Lapsesi lääkäri saattaa tehdä silmätutkimuksia ennen hoitoa ja sen aikana.
- Kalydeco-valmistetta tulee käyttää vain, jos lapsesi *CFTR*-geenissä on jokin kohdassa 1 (Mitä Kalydeco on ja mihin sitä käytetään) mainituista mutaatioista.

### Lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 1 kuukauden ikäisille lapsille, sillä ei tiedetä, onko ivakaftori turvallinen ja tehokas näille lapsille.

Älä anna tätä lääkettä yhdistelmänä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa alle 2-vuotiaille lapsille, sillä ei tiedetä, ovatko nämä lääkkeet turvallisia ja tehokkaita näille potilaille.

## Muut lääkevalmisteet ja Kalydeco

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Kalydeco toimii, tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. Kerro lapsesi lääkärille etenkin, jos lapsesi käyttää jotakin alla luetelluista lääkkeistä. Lääkäri saattaa katsoa parhaaksi säätää lapsesi annosta tai lisätä hänen tarkkailuaan.

- **Sienilääkkeet** (joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli.
- **Antibiootit** (joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi klaritromysiini, erytromysiini, rifabutiini, rifampisiini ja telitromysiini.
- **Epilepsialääkkeet** (joita käytetään epileptisten kohtausten tai kouristuskohtausten hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini.
- **Rohdosvalmisteet.** Näihin kuuluu esimerkiksi mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)
- **Immuunisalpaajat** (joita käytetään elinsiirron jälkeen). Näitä ovat esimerkiksi siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi ja takrolimuusi.
- **Sydänglykosidit** (joita käytetään joidenkin sydänsairauksien hoitoon). Näihin kuuluu esimerkiksi digoksiini.
- **Verenhennuslääkkeet** (joita käytetään verihyytymien estoon). Näihin kuuluu esimerkiksi varfariini.
- **Diabeteslääkkeet.** Näitä ovat esimerkiksi glimepiridi ja glipitsidi.
- **Verenpainelääkkeet (joita käytetään verenpaineen alentamiseen).** Näihin kuuluu esimerkiksi verapamiili.

## Kalydeco ruuan ja juoman kanssa

Vältä antamasta lapsellesi greippiä sisältäviä ruokia ja juomia hoidon aikana, sillä ne saattavat lisätä Kalydeco-valmisteen haittavaikutusten todennäköisyyttä lisäämällä ivakaftorin määrää lapsesi elimistössä.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Kalydeco voi aiheuttaa lapsellesi huimausta. Jos lapsesi tuntee huimausta, on suositeltavaa, ettei lapsesi aja pyörällä tai tee muuta sellaista, joka vaatii hänen täyden huomionsa.

## Kalydeco sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lapsesi lääkäri on kertonut, että lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen kuin lapsesi ottaa tätä lääkettä.

Kalydeco sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## 3. Miten Kalydeco-valmistetta otetaan

Anna tätä lääkettä lapsellesi juuri siten kuin lapsesi lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lapsesi lääkäriltä, jos olet epävarma.

Lapsesi lääkäri päättää lapsellesi annettavasta oikeasta annoksesta. Lapsesi on jatkettava kaikkien muiden lääkkeidensä käyttämistä, ellei lapsen lääkäri kehota lopettamaan niiden käyttöä.

Kalydeco-valmisteen annossuosituksukset on esitetty taulukossa 1.

**Taulukko 1: Annostussuositukset**

Ikä/paino	Aamuannos	Ilta-annos
<b>Kalydeco monoterapiana</b>		
1 kuukausi – alle 2 kuukautta, vähintään 3 kg	Yksi annospussi Kalydeco 13,4 mg -rakeita	Ei ilta-annosta
2 kuukautta – alle 4 kuukautta, vähintään 3 kg	Yksi annospussi Kalydeco 13,4 mg -rakeita	Yksi annospussi Kalydeco 13,4 mg -rakeita
4 kuukautta – alle 6 kuukautta, vähintään 5 kg	Yksi annospussi Kalydeco 25 mg -rakeita	Yksi annospussi Kalydeco 25 mg -rakeita
Vähintään 6 kuukautta, 5 kg – alle 7 kg	Yksi annospussi Kalydeco 25 mg -rakeita	Yksi annospussi Kalydeco 25 mg -rakeita
Vähintään 6 kuukautta, 7 kg – alle 14 kg	Yksi annospussi Kalydeco 50 mg -rakeita	Yksi annospussi Kalydeco 50 mg -rakeita
Vähintään 6 kuukautta, 14 kg – alle 25 kg	Yksi annospussi Kalydeco 75 mg -rakeita	Yksi annospussi Kalydeco 75 mg -rakeita
Vähintään 6 kuukautta, vähintään 25 kg	Ks. lisätietoja Kalydeco-tablettien pakkausselosteesta	
<b>Kalydeco yhdessä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa</b>		
2 vuotta – alle 6 vuotta, 10 kg – alle 14 kg	Yksi annospussi ivakaftori 60 mg/tetsakaftori 40 mg/eleksakaftori 80 mg -rakeita	Yksi annospussi Kalydeco 59,5 mg -rakeita
2 vuotta – alle 6 vuotta, vähintään 14 kg	Yksi annospussi ivakaftori 75 mg/tetsakaftori 50 mg/eleksakaftori 100 mg -rakeita	Yksi annospussi Kalydeco 75 mg -rakeita

Anna aamu- ja iltarakeet lapsellesi siten, että annosten välillä on noin 12 tuntia.

**Jos lapsellasi on kohtalaisia tai vaikeita maksaongelmia**, lapsesi lääkäri saattaa katsoa tarpeelliseksi pienentää Kalydeco-annosta, sillä lapsesi maksa ei puhdistaa lääkettä yhtä nopeasti kuin lapsilla, joiden maksan toiminta on normaali.

- **Kohtalaiset maksaongelmat 6 kuukauden ikäisillä tai sitä vanhemmilla lapsilla:** annos saatetaan pienentää puoleen edellä olevan taulukon mukaisesta annoksesta, eli yhteen annospussiin kerran vuorokaudessa.
- **Vaikeat maksaongelmat 6 kuukauden ikäisillä tai sitä vanhemmilla lapsilla:** käyttöä ei suositella, mutta lapsesi lääkäri päättää, onko tätä lääkettä asianmukaista käyttää lapsellesi, jolloin annosta (edellä olevan taulukon mukaan) täytyy pienentää yhteen annospussiin joka toinen vuorokausi.
- **Maksaongelmat 1 kuukauden – 6 kuukauden ikäisillä lapsilla:** käyttöä ei suositella.

Kalydeco otetaan suun kautta.

Kutakin annospussia saa käyttää vain kerran.

Kalydeco-valmisteen antaminen lapsellesi:

- Pidä rakeiden annospussia siten, että katkoviiva on ylhäällä.
- Ravistele annospussia varovasti, jotta sen sisältö asettuu.
- Revi tai leikkaa annospussi auki katkoviivaa pitkin.
- Sekoita koko annospussin sisältö 5 ml:aan lapsen iälle sopivaa pehmeää ruokaa tai nestettä. Ruoan tai nesteen on oltava korkeintaan huoneenlämpöistä. Joitakin esimerkkejä lapsen iälle sopivista pehmeistä ruoista tai nesteistä ovat hedelmä- tai kasvispyreet, jogurtti, omenasose, vesi, maito, rintamaito, rintamaidonkorvike tai mehu.



- Anna sekoittamisen jälkeen seos lapsellesi välittömästi. Jos se ei ole mahdollista, anna se tunnin kuluessa sekoittamisesta. Huolehdi siitä, että seos nautitaan kokonaan ja välittömästi.
- Anna välittömästi ennen antoa tai heti annon jälkeen lapsellesi rasvapitoinen ateria tai välipala (alla on annettu joitakin esimerkkejä).

Rasvapitoisia aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistuksessa on käytetty voita tai öljyjä tai jotka sisältävät kananmunaa. Muita rasvapitoisia ruokia ovat:

- juusto, täysrasvainen maito, täysrasvaisesta maidosta valmistetut tuotteet, jogurtti, rintamaito, rintamaidonkorvike, suklaa
- lihatuotteet, rasvainen kala
- avokado, hummus, soijapohjaiset tuotteet (tofu)
- pähkinät, rasvapitoiset ravintopatukat tai -juomat.

### **Jos lapsesi ottaa enemmän Kalydeco-valmistetta kuin hänen pitäisi**

Lapsellasi saattaa esiintyä haittavaikutuksia, mukaan lukien niitä, jotka on mainittu kohdassa 4 alempana. Jos niin tapahtuu, ota yhteys lapsesi lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan neuvojen saamiseksi. Jos mahdollista, ota lapsesi lääke ja tämä pakkausseloste mukaasi.

### **Jos unohtat antaa lapsellesi Kalydeco-valmistetta**

Anna unohtamasi annos, jos on kulunut alle 6 tuntia siitä, kun unohtit antaa sen lapsellesi. Muussa tapauksessa odota, kunnes on aika antaa seuraava normaalin aikataulun mukainen annos. Älä anna lapsellesi kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Kalydeco-valmisteen antamisen lapsellesi**

Anna Kalydeco-valmistetta lapsellesi niin pitkään kuin lapsesi lääkäri suosittelee. Älä lopeta käyttöä, ellei lapsesi lääkäri neuvo tekemään niin. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Vakavia haittavaikutuksia**

Mahakipu (vatsakipu) ja maksaentsyymien määrän lisääntyminen veressä.

### **Mahdollisia maksaongelmien merkkejä**

Maksaentsyymien määrän lisääntyminen veressä on yleistä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, ja sitä on raportoitu myös potilailla, jotka ottavat Kalydeco-valmistetta yksinään tai yhdistelmänä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa.

**Potilailla, jotka ottavat Kalydeco-valmistetta yhdistelmänä ivakaftori/tetsakaftori/eleksakaftorin kanssa** ja joilla on vaikea maksasairaus, on raportoitu **maksavaurioita ja maksan toiminnan heikkenemistä**. Maksan toiminnan heikkeneminen voi olla vakavaa ja saattaa vaatia elinsiirron.

Nämä saattavat olla merkkejä maksaongelmista:

- kipu tai epämiellyttävä tunne ylävatsan oikealla puolella
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi tai oksentelu
- tumma virtsa.

## **Masennus**

Sen merkkejä ovat surullisuus tai mielialan muutos, ahdistuneisuus, epämiellyttävät tunnetilat.

**Kerro välittömästi lapsesi lääkärille**, jos lapsesi saa minkä tahansa näistä haittavaikutuksista.

**Hyvin yleisiä** haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- ylähengitysteiden infektio (vilustuminen, flunssa) mukaan lukien kurkkukipu ja nenän tukkoisuus
- päänsärky
- huimaus
- ripuli
- maha- tai vatsakipu
- muutokset liman bakteerien tyypissä
- maksaentsyymien määrän lisääntyminen (merkkejä maksan rasituksesta)
- ihottuma.

**Yleisiä** haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- nuha
- korvakipu, korvavaivat
- korvien soiminen
- korvansisäinen punoitus
- sisäkorvan häiriö (pyöritys tai pyörimisen tunne)
- nenän sivuonteloiden vaivat (sivuonteloiden tukkoisuus)
- kurkun punoitus
- rintakyyhmy
- pahoinvointi
- influenssa
- alhainen verensokeri (hypoglykemia)
- poikkeava hengitys (hengästyneisyys tai hengitysvaikeudet)
- ilmavaivat
- akne
- kutiava iho
- verikokeissa näkyvä suurentunut kreatiinikinaasipitoisuus (merkki lihasten hajoamisesta).

**Melko harvinaisia** haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- korvan tukkoisuus
- rintatulehdus
- rintojen suureneminen miehillä
- nännien muutokset tai nännikipu
- hengityksen vinkuminen
- verenpaineen nousu.

**Tuntemattomia** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- maksavaurio
- bilirubiiniarvon nousu (maksan toimintaa koskevissa verikokeissa).

## **Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla**

Lapsilla ja nuorilla havaitut haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin ne, joita on havaittu aikuisilla. Maksaentsyymien määrän lisääntymistä veressä on kuitenkin havaittu useammin pienillä lapsilla.

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset lapsellesi ilmaantuvan haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#)

luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Kalydeco-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa, kuoressa ja annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Seoksen on osoitettu pysyvän vakaana tunnin ajan sekoittamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Kalydeco sisältää

Vaikuttava aine on ivakaftori.

Kalydeco 13,4 mg rakeet, annospussi:

Yksi annospussi sisältää 13,4 mg ivakaftoria.

Kalydeco 25 mg rakeet, annospussi:

Yksi annospussi sisältää 25 mg ivakaftoria.

Kalydeco 50 mg rakeet, annospussi:

Yksi annospussi sisältää 50 mg ivakaftoria.

Kalydeco 59,5 mg rakeet, annospussi:

Yksi annospussi sisältää 59,5 mg ivakaftoria.

Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi:

Yksi annospussi sisältää 75 mg ivakaftoria.

Muut aineet ovat: kolloidinen vedetön piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosiasetaattisuksinaatti, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, mannitoli, sukraloosi ja natriumlauryylisulfaatti (E487).

Ks. kohdan 2 loppu – Kalydeco sisältää laktoosia ja natriumia.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kalydeco 13,4 mg rakeet ovat valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

Kalydeco 25 mg rakeet ovat valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

Kalydeco 50 mg rakeet ovat valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

Kalydeco 59,5 mg rakeet ovat valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

Kalydeco 75 mg rakeet ovat valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

Rakeet ovat annospusseissa.

Kalydeco 13,4 mg rakeet, annospussi, Kalydeco 25 mg rakeet, annospussi, Kalydeco 50 mg rakeet, annospussi ja Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi:

Pakkauskooko on 56 annospussia (pakkaus sisältää 4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 14 annospussia).

Kalydeco 13,4 mg rakeet, annospussi, Kalydeco 59,5 mg rakeet, annospussi ja Kalydeco 75 mg rakeet, annospussi:

Pakkauskooko on 28 annospussia (pakkaus sisältää 4 yksittäistä kuorta, joissa kussakin on 7 annospussia).

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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, United Kingdom  
(Northern Ireland)**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Пuh:  
+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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.