

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes  
Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra apvalkotā tablete satur 83,6 mg laktozes monohidrāta.

### Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra apvalkotā tablete satur 167,2 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

### Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes

Gaiši zilās kapsulas formas apvalkotās tabletes ar melnas tintes uzrakstu „V 75” vienā pusē un gludas otrā pusē (12,7 mm × 6,8 mm modificētas tabletes formā).

### Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes

Gaiši zilās kapsulas formas apvalkotās tabletes ar melnas tintes uzrakstu „V 150” vienā pusē un gludas otrā pusē (16,5 mm × 8,4 mm modificētas tabletes formā).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kalydeco tabletes ir paredzētas:

- monoterapijā pieaugušo, pusaudžu un bērnu, kuri ir sasnieguši 6 gadu vecumu un ķermeņa masu vismaz 25 kg, ar cistisko fibrozi (CF) ārstēšanai, kuriem ir *R117H CFTR* mutācija vai viena no šādām vērtību (III klases) mutācijām cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (*CFTR*) gēnā: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vai *S549R* (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu);
- kombinācijā ar tezakaftora/ivakaftora tabletēm pieaugušo, pusaudžu un vismaz 6 gadus vecu bērnu ar cistisko fibrozi (CF) ārstēšanai, kam ir homozigota *F508del* mutācija vai heterozigota *F508del* mutācija un kāda no tālāk norādītajām mutācijām *CFTR* gēnā: *P67L*, *R117C*, *L206W*,

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

- kombinācijā ar ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora tabletēm pieaugušo, pusaudžu un vismaz 6 gadus vecu bērnu ar cistisko fibrozi (CF) ārstēšanai, kam ir vismaz viena *F508del* mutācija *CFTR* gēnā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Kalydeco drīkst ordinēt tikai ārsti ar pieredzi cistiskās fibrozes ārstēšanā. Ja pacienta genotips nav zināms, pirms ārstēšanas sākuma jāizmanto precīza un apstiprināta genotipēšanas metode, lai apstiprinātu norādītas mutācijas esamību *CFTR* gēnā (skatīt 4.1. apakšpunktu). *R117H* mutāciju poli-T varianta fāze jānosaka saskaņā ar vietējiem klīniskajiem ieteikumiem.

#### Devas

Pieaugušajiem, pusaudžiem un vismaz 6 gadus veciem bērniem devas jāpiemēro atbilstoši norādījumiem 1. tabulā.

#### 1. tabula. Ieteicamā deva

Vecums/ķermeņa masa	Rīta deva	Vakara deva
<b>Ivakaftors monoterapijā</b>		
6 gadus veci un vecāki, $\geq 25$ kg	Viena ivakaftora 150 mg tablete	Viena ivakaftora 150 mg tablete
<b>Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru</b>		
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, < 30 kg	Viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete	Viena ivakaftora 75 mg tablete
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, $\geq 30$ kg	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete	Viena ivakaftora 150 mg tablete
12 gadus veci un vecāki	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete	Viena ivakaftora 150 mg tablete
<b>Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru</b>		
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, < 30 kg	Divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes	Viena ivakaftora 75 mg tablete
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, $\geq 30$ kg	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	Viena ivakaftora 150 mg tablete
12 gadus veci un vecāki	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	Viena ivakaftora 150 mg tablete

Rīta un vakara deva jālieto, ievērojot apmēram 12 stundu starplaiku, kopā ar taukus saturošu uzturu (skatīt apakšpunkta sadaļu „Lietošanas veids”).

#### *Izlaista deva*

Ja kopš izlaistās rīta vai vakara devas laika pagājušas ne vairāk kā 6 stundas, pacientam jāiesaka izlaisto devu lietot iespējami drīz, un pēc tam nākamo devu lietot parastajā iepļānotajā laikā. Ja no ierastā devas lietošanas laika pagājis vairāk par 6 stundām, tad pacientam jāiesaka nogaidīt līdz nākamajai iepļānotājai devai.

Pacientiem, kuri lieto Kalydeco kombinētā režīmā, jāiesaka vienlaicīgi nelietot vairāk par vienu jebkuru zāļu devu.

*Lietošana vienlaicīgi ar CYP3A inhibitoriem*

Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, ivakaftora deva jāpielāgo, kā norādīts 2. tabulā. Devu lietošanas intervāli jāpielāgo atbilstoši klīniskajai atbildes reakcijai un panesībai (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

**2. tabula. Ieteicamā deva, lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem**

<b>Vecums/ ķermeņa masa</b>	<b>Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori</b>	<b>Spēcīgi CYP3A inhibitori*</b>
<b>Ivakaftors monoterapijā</b>		
6 gadus veci un vecāki, ≥ 25 kg	Viena ivakaftora 150 mg tablete no rīta vienreiz dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	Viena ivakaftora 150 mg tablete no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3– 4 dienu starplaiku.  Nav ivakaftora vakara devas.
<b>Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru</b>		
No 6 gadiem līdz < 12 gadi em, < 30 kg	Pārmaiņus katru dienu: - no rīta viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete pirmajā dienā; - no rīta viena ivakaftora 75 mg tablete nākamajā dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	Viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku.  Nav ivakaftora vakara devas.
No 6 gadiem līdz < 12 gadi em, ≥ 30 kg	Pārmaiņus katru rītu: - no rīta viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete pirmajā dienā; - no rīta viena ivakaftora 150 mg tablete nākamajā dienā.  Nav vakara devas.	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku.  Nav ivakaftora vakara devas.
12 gadus veci un vecāki	Pārmaiņus katru dienu: - no rīta viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete pirmajā dienā; - no rīta viena ivakaftora 150 mg tablete nākamajā dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku.  Nav ivakaftora vakara devas.
<b>Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru</b>		
No 6 gadiem līdz < 12 gadi em, < 30 kg	Pārmaiņus katru dienu: - no rīta divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes pirmajā dienā; - no rīta viena ivakaftora 75 mg tablete nākamajā dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	Divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3– 4 dienu starplaiku.  Nav ivakaftora vakara devas.
No 6 gadiem līdz < 12 gadi em, ≥ 30 kg	Pārmaiņus katru dienu: - no rīta divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes pirmajā dienā; - no rīta viena ivakaftora 150 mg tablete nākamajā dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3– 4 dienu starplaiku.  Nav ivakaftora vakara devas.

Vecums/ ķermeņa masa	Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori	Spēcīgi CYP3A inhibitori*
12 gadus veci un vecāki	Pārmaiņus katru dienu: - no rīta divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes pirmajā dienā; - no rīta viena ivakaftora 150 mg tablete nākamajā dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3– 4 dienu starplaiku.  Nav ivakaftora vakara devas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Dati par gados vecākiem pacientiem, kuri ārstēti ar ivakaftoru (lietojot monoterapijā vai kombinētajā režīmā), ir ļoti ierobežoti. Īpaši šai pacientu grupai deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Ieteicams ievērot piesardzību pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par vai vienāds ar 30 ml/min) vai ar terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) devu pielāgot nav nepieciešams.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ivakaftora deva jāpielāgo, kā norādīts 3. tabulā (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

### **3. tabula. Ieteicamā deva pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem**

Vecums/ ķermeņa masa	Vidēji smagi traucējumi (B klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)	Vidēji smagi traucējumi (B klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)
<b>Ivakaftors monoterapijā</b>		
6 gadus veci un vecāki, ≥ 25 kg	Viena ivakaftora 150 mg tablete no rīta vienreiz dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	<b>Lietošana nav ieteicama</b> , izņemot, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.  Ja tiek lietots, lieto vienu ivakaftora 150 mg tableti no rīta ik pārdienas vai retāk, atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai.  Nav ivakaftora vakara devas.

Vecums/ ķermeņa masa	Vidēji smagi traucējumi (B klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)	Vidēji smagi traucējumi (B klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)
<b>Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru</b>		
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, < 30 kg	Viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete no rīta vienreiz dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	<b>Lietošana nav ieteicama</b> , izņemot, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.  Ja tiek lietots, lieto vienu tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tableti no rīta vienreiz dienā vai retāk, atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai.  Nav ivakaftora vakara devas.
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, ≥ 30 kg	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta vienreiz dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	<b>Lietošana nav ieteicama</b> , izņemot, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.  Ja tiek lietots, lieto vienu tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tableti no rīta vienreiz dienā vai retāk, atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai.  Nav ivakaftora vakara devas.
12 gadus veci un vecāki	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta vienreiz dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	<b>Lietošana nav ieteicama</b> , izņemot, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.  Ja tiek lietots, lieto vienu tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tableti no rīta vienreiz dienā vai retāk, atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai.  Nav ivakaftora vakara devas.
<b>Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru</b>		
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, < 30 kg	<b>Lietošana nav ieteicama</b> , izņemot, ja ieguvumi pārsniedz riskus.  Ja lieto, deva jāpielāgo šādi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. diena: no rīta divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes</li> <li>• 2. diena: no rīta viena ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tablete</li> </ul> Pēc tam turpina pārmaiņus ar 1. dienas un 2. dienas devu.  Nav ivakaftora vakara devas.	Nedrīkst lietot.

Vecums/ ķermeņa masa	Vidēji smagi traucējumi (B klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)	Vidēji smagi traucējumi (B klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, ≥ 30 kg	<p><b>Lietošana nav ieteicama</b>, izņemot, ja ieguvumi pārsniedz riskus.</p> <p>Ja lieto, deva jāpielāgo šādi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. diena: no rīta divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes</li> <li>• 2. diena: no rīta viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tablete</li> </ul> <p>Pēc tam turpina pārmaiņus ar 1. dienas un 2. dienas devu.</p> <p>Nav vakara devas.</p>	Nedrīkst lietot.
12 gadus veci un vecāki	<p><b>Lietošana nav ieteicama</b>, izņemot, ja ieguvumi pārsniedz riskus.</p> <p>Ja lieto, deva jāpielāgo šādi:</p> <p>1. diena: no rīta divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes</p> <p>2. diena: no rīta viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tablete</p> <p>Pēc tam turpina pārmaiņus ar 1. dienas un 2. dienas devu.</p> <p>Nav ivakaftora vakara devas.</p>	Nedrīkst lietot.

### Pediātriskā populācija

Ivakaftora drošums un efektivitāte monoterapijā nav pierādīta, lietojot to bērniem vecumā līdz nepilnam 1 mēnesim vai bērniem vecumā līdz nepilniem 6 mēnešiem, kuri dzimuši priekšlaicīgi (līdz 37 grūtniecības nedēļai), ne arī lietojot kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru bērniem līdz nepilniem 6 gadiem vai arī lietojot kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru bērniem līdz nepilniem 2 gadiem. Dati nav pieejami.

Dati par pacientiem vecumā līdz 6 gadiem, kuriem ir *R117H* mutācija *CFTR* gēnā, ir ierobežoti. Pieejamie dati par 6 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacientiem jānorāda, ka tabletes jānorij veselas. Pirms norīšanas tabletes nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai salauzt, jo pašlaik nav pieejami klīniskie dati, kas atbalstītu citus lietošanas veidus.

Ivakaftora tabletes jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu.

Ārstēšanās laikā jāizvairās no pārtikas vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pētījumos 770-102, 770-103, 770-111 un 770-110 tika iekļauti tikai pacienti ar CF, kam *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* vārtu (III klases), *G970R* vai *R117H* mutācija bija vismaz vienā *CFTR* gēna alēlē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pētījumā 770-111 tika iekļauti četri pacienti ar *G970R* mutāciju. Trim no četriem pacientiem hlorīda līmeņa sviedros testa rezultāti mainījās par  $< 5$  mmol/l, un šajā grupā pēc terapijas 8 nedēļām netika novērots klīniski būtisks FEV<sub>1</sub> uzlabojums. Klīnisko efektivitāti pacientiem ar *CFTR* gēna *G970R* mutāciju nebija iespējams noteikt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Efektivitātes rezultāti 2. fāzes pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar CF, kuri ir homozigotiski *F508del* mutācijai *CFTR* gēnā, 16 nedēļu ilgā ārstēšanā ar ivakaftoru neuzrādīja statistiski nozīmīgu FEV<sub>1</sub> atšķirību, salīdzinot ar placebo (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc ivakaftors monoterapijā nav ieteicams šiem pacientiem.

Mazāk pierādījumu par ivakaftora pozitīvo iedarbību iegūts par pacientiem ar *R117H-7T* mutāciju saistībā ar mazāk smagu slimības pakāpi pētījumā 770-110 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ivakaftoru kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru nedrīkst ordinēt pacientiem ar CF, kam ir heterozigota *F508del* mutācija un otra *CFTR* mutācija, kas nav norādīta 4.1. apakšpunktā.

#### Transamināžu līmeņa paaugstināšanās un aknu bojājumi

Pacientiem ar cirozi un portālo hipertensiju, saņemot ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, ziņots par aknu mazspēju, kas noveda pie transplantācijas. Šīs zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar jau esošu progresējošu aknu slimību (piemēram, cirozi, portālo hipertensiju) un tikai tad, ja paredzams, ka ieguvumi atsvērs riskus. Lietojot zāles šādiem pacientiem, viņi pēc ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Mērena transamināžu (alanīna transamināze [AlAT] vai aspartāta transamināze [AsAT]) līmeņu paaugstināšanās CF slimniekiem ir bieži sastopama. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās novērota dažiem pacientiem, kuri ārstēti ar ivakaftoru monoterapijā un kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru. Pacientiem, kuri lieto ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, šī paaugstināšanās dažkārt ir saistīta ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Tāpēc visiem pacientiem pirms ivakaftora terapijas sākšanas, ik pēc 3 mēnešiem pirmajā ārstēšanas gadā un pēc tam ik pēc gada ir ieteicams novērtēt transamināžu (AlAT un AsAT) un kopējā bilirubīna līmeni. Visiem pacientiem ar aknu slimību vai transamināžu līmeņa paaugstināšanos anamnēzē jāapsver biežāka aknu funkciju testu kontrole. Ja nozīmīgi paaugstinās transamināžu līmenis (piemēram, pacientiem, kam AlAT vai AsAT  $> 5 \times$  pārsniedz augšējo normālā līmeņa robežvērtību [*upper limit of normal* – ULN] vai arī AlAT vai AsAT  $> 3 \times$  ULN un bilirubīna līmenis  $> 2 \times$  ULN), devu lietošana jāpārtrauc un līdz brīdim, kad patoloģiskais stāvoklis normalizējas, rūpīgi jāseko laboratorisko analīžu rādītājiem. Pēc transamināžu paaugstinātā līmeņa normalizēšanās jāapsver ieguvumi un riski no zāļu lietošanas atsākšanas (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi

Ivakaftora lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru pacientiem vecumā no 6 gadiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama, izņemot, ja sagaidāmie ieguvumi pārsniedz riskus. Šos pacientus nedrīkst ārstēt ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru (skatīt 3. tabulu 4.2. apakšpunktā un 4.8. un 5.2. apakšpunktu).



Pacientiem vecumā no 6 gadiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ivakaftora lietošana kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru nav ieteicama. Ārstēšana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja zāles lieto, tās jālieto piesardzīgi samazinātā devā (skatīt 3. tabulu 4.2. apakšpunktā un 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

### Depresija

Ir ziņots par depresiju (ieskaitot domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumu) pacientiem, kuri saņēma ivakaftoru, galvenokārt kombinētā režīmā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, kas parasti rodas trīs mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas un pacientiem ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē. Dažos gadījumos tika ziņots par simptomu uzlabošanu pēc devas samazināšanas vai ārstēšanas pārtraukšanas. Pacienti (un aprūpētāji) ir jābrīdina, ka ir nepieciešams novērot, vai nerodas nomākts garastāvoklis, domas par pašnāvību vai neparastas izmaiņas uzvedībā, un ka šo simptomu rašanās gadījumā ir nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

### Nieru darbības traucējumi

Ieteicams ievērot piesardzību, ja ivakaftoru lieto pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai ar terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Pacienti pēc orgānu transplantācijas

Ivakaftora lietošana nav pētīta pacientiem ar CF, kam veikta orgānu transplantācija. Tāpēc pacientiem, kam veikta transplantācija, to lietot nav ieteicams. Informāciju par mijiedarbību ar ciklosporīnu vai takrolimu skatīt 4.5. apakšpunktā.

### Izsitumu notikumi

Izsitumu notikumi, lietojot ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, biežāk bija sievietēm nekā vīriešiem, īpaši sievietēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus. Nevar izslēgt hormonālās kontracepcijas līdzekļu nozīmi izsitumu sastopamībā. Pacientēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus un kurām attīstās izsitumi, jāapsver ārstēšanas ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru un hormonālās kontracepcijas līdzekļiem pārtraukšana. Pēc izsitumu izzušanas jāapsver, vai ivakaftora kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru lietošanas atsākšana bez hormonālās kontracepcijas līdzekļiem ir piemērota. Ja izsitumi nerodas atkārtoti, var apsvērt hormonālās kontracepcijas līdzekļu lietošanas atsākšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Mijiedarbība ar zālēm

#### *CYP3A induktori*

Ivakaftora iedarbību nozīmīgi pavājina vienlaicīgi lietoti CYP3A induktori, kuru dēļ ivakaftora efektivitāte var pavājināties, tāpēc vienlaicīgi lietot ivakaftoru un spēcīgus CYP3A induktorus nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *CYP3A inhibitori*

Vienlaicīgi lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, ivakaftora, tezakaftora un eleksakaftora iedarbība pastiprinās. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, ivakaftora deva ir jāpielāgo (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā un 4.5. apakšpunktu).

## Pediatriskā populācija

Pediatriskajiem pacientiem, kuri ārstēti ar ivakaftoru un ivakaftoru saturošiem režīmiem, ir ziņots par iegūta lēcu apduļķojuma/kataraktas gadījumiem, kas neietekmēja redzi. Lai gan dažos gadījumos konstatēti citi riska faktori (piemēram, kortikosteroīdu lietošana un starojuma ietekme), nevar izslēgt iespējamu risku, kas attiecināms uz ārstēšanu ar ivakaftoru. Pediatriskajiem pacientiem, kurus sāk ārstēt ar ivakaftoru, ieteicams veikt oftalmoloģiskos izmeklējumus gan sākuma posmā, gan apsekošanas posmā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## Palīgvielas ar zināmu iedarbību

### Laktoze

Zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Ivakaftors ir CYP3A4 un CYP3A5 substrāts. Tas ir vājš CYP3A un P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors un potenciāls CYP2C9 inhibitors. Pētījumi *in vitro* liecina, ka ivakaftors nav P-gp substrāts.

### Zāles, kas ietekmē ivakaftora farmakokinētiku

#### *CYP3A induktori*

Ivakaftora vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu, spēcīgu CYP3A induktoru, samazināja ivakaftora iedarbību (AUC) par 89 %, bet hidroksimetilivakaftora (M1) iedarbību samazināja mazākā mērā nekā ivakaftora iedarbību. Vienlaicīgi lietot ivakaftoru un spēcīgus CYP3A induktorus, piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, fenitoīnu un asinszāli (*Hypericum perforatum*), nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana nav ieteicama, ja ivakaftoru lieto kopā ar vidēji spēcīgiem vai vājiem CYP3A induktoriem.

#### *CYP3A inhibitori*

Ivakaftors ir jutīgs CYP3A substrāts. Ketokonazola, spēcīga CYP3A inhibitora, vienlaicīga lietošana ivakaftora iedarbību (mērīta kā laukums zem līknes [*area under the curve* – AUC]) pastiprināja 8,5 reizes, bet M1 iedarbību pastiprināja mazākā mērā nekā ivakaftora iedarbību. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus, piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, telitromicīnu un klaritromicīnu, ivakaftora devu ieteicams samazināt (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā un 4.4. apakšpunktu).

Flukonazola, vidēji spēcīga CYP3A inhibitora, vienlaicīga lietošana ivakaftora iedarbību pastiprināja 3 kārtīgi, bet M1 iedarbību pastiprināja mazākā mērā nekā ivakaftora iedarbību. Pacientiem vienlaicīgi lietojot vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, piemēram, flukonazolu, eritromicīnu un verapamilu, ivakaftora devu ieteicams samazināt (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā un 4.4. apakšpunktu).

Ivakaftora lietošana kopā ar greipfrūtu sulu, kas satur vienu vai vairākas sastāvdaļas, kuras mēreni nomāc CYP3A, var pastiprināt ivakaftora iedarbību. Ārstēšanas ar ivakaftoru laikā jāizvairās no pārtikas produktiem vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## *Ivakaftora potenciāls mijiedarboties ar transportieriem*

Pētījumi *in vitro* liecina, ka ivakaftors nav OATP1B1 vai OATP1B3 substrāts. Ivakaftors un tā metabolīti ir BCRP substrāti *in vitro*. Augstās iekšējās caurlaidības dēļ un nelielās iespējamības dēļ izdalīties nešķeltiem nav paredzams, ka BCRP inhibitoru vienlaicīga lietošana mainīs ivakaftora un M1-IVA iedarbību, tāpat nav sagaidāms, ka iespējamās izmaiņas M6-IVA iedarbībā būs klīniski nozīmīgas.

### *Ciprofloksacīns*

Ciprofloksacīna vienlaicīga lietošana ar ivakaftoru neietekmēja ivakaftora iedarbību. Devas pielāgošana nav nepieciešama, ja ivakaftoru lieto vienlaicīgi ar ciprofloksacīnu.

### Zāles, ko ietekmē ivakaftors

Ivakaftora lietošana var pastiprināt zāļu, kas ir jutīgi CYP2C9 un/vai P-gp, un/vai CYP3A substrāti, sistēmisko iedarbību, papildzinot un pastiprinot to terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.

### *CYP2C9 substrāti*

Ivakaftors var inhibēt CYP2C9. Tāpēc, vienlaicīgi lietojot varfarīnu un ivakaftoru, ieteicams kontrolēt starptautisko normalizēto koeficientu (*international normalised ratio*, INR). Citas zāles, kuru iedarbība var pastiprināties, ir, piemēram, glimepirīds un glipizīds; šīs zāles jālieto piesardzīgi.

### *Digoksīns un citi P-gp substrāti*

Digoksīna, jutīga P-gp substrāta, vienlaicīga lietošana digoksīna iedarbību pastiprināja 1,3 reizes, kas ir saistīts ar vāju ivakaftora izraisītu P-gp nomākumu. Ivakaftora lietošana var pastiprināt zāļu, kas ir jutīgi P-gp substrāti, sistēmisko iedarbību, papildzinot un pastiprinot to terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Kalydeco lietojot vienlaicīgi ar digoksīnu vai citiem P-gp substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, ciklosporīnu, everolimu, sirolimu vai takrolimu, ieteicama piesardzība un attiecīga novērošana.

### *CYP3A substrāti*

Midazolāma, jutīga CYP3A substrāta, vienlaicīga (iekšķīga) lietošana midazolāma iedarbību pastiprināja 1,5 reizes, kas ir saistīts ar vāju ivakaftora izraisītu CYP3A nomākumu. CYP3A substrātu, piemēram, midazolāma, alprazolāma, diazepāma vai triazolāma, deva nav jāpielāgo, ja šos substrātus lieto vienlaicīgi ar ivakaftoru.

### *Hormonālās kontracepcijas līdzekļi*

Ir pētīta ivakaftora lietošana kopā ar iekšķīgi lietojamiem estrogēna/progesterona kontracepcijas līdzekļiem; būtisku ietekmi uz to iedarbību nekonstatēja. Tāpēc iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu deva nav jāpielāgo.

### Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par ivakaftora lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi,

saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no ivakaftora lietošanas grūtniecības laikā.

#### Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka ivakaftors izdalās cilvēka pienā. Tādējādi nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar ivakaftoru jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

#### Fertilitāte

Dati par ivakaftora ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Ivakaftors ietekmēja fertilitāti žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ivakaftors maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc ivakaftora lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu), tāpēc pacientiem, kam rodas reibonis, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav mazinājušies.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri saņēma ivakaftoru, ir galvassāpes (23,9 %), orofaringeālas sāpes (22,0 %), augšējo elpceļu infekcija (22,0 %), aizlikts deguns (20,2 %), sāpes vēderā (15,6 %), nazofaringīts (14,7 %), caureja (12,8 %), reibonis (9,2 %), izsitumi (12,8 %) un baktērijas krēpu uzsējumā (12,8 %). Transamināžu līmeņa paaugstināšanos novēroja 12,8 % ar ivakaftoru ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,5 % placebo saņēmušo pacientu.

Pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija aizlikts deguns (26,5 %), augšējo elpceļu infekcija (23,5 %), transamināžu līmeņa paaugstināšanās (14,7 %), izsitumi (11,8 %) un baktērijas krēpu uzsējumā (11,8 %).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības bija sāpes vēderā (0,9 %) un transamināžu līmeņa paaugstināšanās (1,8 %) pacientiem, kuri saņēma ivakaftoru, savukārt par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, izsitumiem, ziņoja 1,5 % pacientu vecumā no 12 gadiem, kuri tika ārstēti kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas pēc ivakaftora lietošanas monoterapijā novērotas klīniskajos pētījumos (placebo kontrolētos un nekontrolētos pētījumos), kur ivakaftora iedarbība ilga no 16 nedēļām līdz 144 nedēļām. Papildu nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot ivakaftoru kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru un/vai kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, arī norādītas 4. tabulā. Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā.

#### 4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija	ļoti bieži
	Nazofaringīts	ļoti bieži
	Gripa <sup>†</sup>	bieži
	Rinīts	bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija <sup>†</sup>	bieži
Psihiskie traucējumi	Depresija	nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	ļoti bieži
	Reibonis	ļoti bieži
Ausu un labirinta bojājumi	Sāpes ausī	bieži
	Nepatīkama sajūta ausī	bieži
	Troksnis ausī	bieži
	Bungādiņas hiperēmija	bieži
	Vestibulāri traucējumi	bieži
	Aizlikta auss	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes	ļoti bieži
	Aizlikts deguns	ļoti bieži
	Patoloģiska elpošana <sup>†</sup>	bieži
	Rinoreja <sup>†</sup>	bieži
	Aizlikti sinusi	bieži
	Faringeāla eritēma	bieži
	Sēkšana <sup>†</sup>	retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā	ļoti bieži
	Caureja	ļoti bieži
	Sāpes vēdera augšdaļā <sup>†</sup>	bieži
	Vēdera uzpūšanās <sup>†</sup>	bieži
	Slikta dūša <sup>*</sup>	bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	ļoti bieži
	Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās <sup>†</sup>	ļoti bieži
	Aspartāminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās <sup>†</sup>	bieži
	Aknu bojājumi <sup>^</sup>	nav zināms
	Kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās <sup>^</sup>	nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	ļoti bieži
	Akne <sup>†</sup>	bieži
	Nieze <sup>†</sup>	bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Veidojumi krūšu dziedzeros	bieži
	Krūšu dziedzeru iekaisums	retāk
	Ginekomastija	retāk
	Krūšu galu izmaiņas	retāk
	Sāpes krūšu galos	retāk
Izmeklējumi	Baktērijas krēpu uzņēmumā	ļoti bieži
	Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs <sup>†</sup>	bieži
	Asinsspiediena paaugstināšanās <sup>†</sup>	retāk

\* Nevēlamā blakusparādība un biežums ziņots klīniskajos pētījumos ar ivakaftoru kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru.

† Nevēlamā blakusparādība un biežums ziņots klīniskajos pētījumos ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru.

<sup>^</sup> Aknu bojājumi (AlAT, AsAT un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās), par kuriem ziņots pēcreģistrācijas periodā, lietojot ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru. Tie ietvēra arī aknu mazspēju, kas noveda pie transplantācijas pacientam ar jau esošu cirozi un portālo hipertensiju. Biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Transamināžu līmeņa paaugstināšanās*

48 nedēļas ilgā placebo kontrolētos pētījumos 770-102 un 770-103 par ivakaftora lietošanu monoterapijā 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa  $> 8$ ,  $> 5$  vai  $> 3 \times \text{ULN}$  sastopamība bija attiecīgi 3,7 %, 3,7 % un 8,3 % ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem un 1,0 %, 1,9 % un 8,7 % placebo saņēmušajiem pacientiem. Divi pacienti – viens placebo grupā un viens ivakaftora grupā – pastāvīgi pārtrauca terapiju paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ, abiem tas bija  $> 8 \times \text{ULN}$ . Nevienam ar ivakaftoru ārstētam pacientam transamināzes līmenis nepaaugstinājās  $> 3 \times \text{ULN}$  saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu  $> 1,5 \times \text{ULN}$ . Ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem paaugstinātais transamināžu līmenis (līdz  $5 \times \text{ULN}$ ) izzuda, nepārtraucot terapiju. Lielākajai daļai pacientu ar paaugstinātu transamināžu līmeni  $> 5 \times \text{ULN}$  ivakaftora lietošana tika pārtraukta. Visos gadījumos, kad paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ ivakaftora lietošana tika pārtraukta un pēc tam atsākta, to varēja atsākt sekmīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos (līdz 24 nedēļām) par tezakaftoru/ivakaftoru maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa  $> 8$ ,  $> 5$  vai  $> 3 \times \text{ULN}$  sastopamība bija 0,2 %, 1,0 % un 3,4 % ar tezakaftoru/ivakaftoru ārstētajiem pacientiem un 0,4 %, 1,0 % un 3,4 % ar placebo ārstētajiem pacientiem. Viens pacients (0,2 %) aktīvo zāļu grupā un 2 pacienti (0,4 %) placebo grupā pastāvīgi pārtrauca ārstēšanos paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ. Nevienam ar tezakaftoru/ivakaftoru ārstētajam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās  $> 3 \times \text{ULN}$  saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu  $> 2 \times \text{ULN}$ .

24 nedēļas ilgajā placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā par ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru šie rādītāji bija 1,5 %, 2,5 % un 7,9 % ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētajiem pacientiem un 1,0 %, 1,5 % un 5,5 % placebo saņēmušajiem pacientiem. Nevēlamo blakusparādību – transamināžu līmeņa paaugstināšanās – sastopamība bija 10,9% ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētajiem pacientiem un 4,0% placebo saņēmušajiem pacientiem.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par ārstēšanas pārtraukšanas gadījumiem paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Izsitumu notikumi*

Pētījumā 445-102 izsitumu notikumu sastopamība (piemēram, izsitumi, niezoši izsitumi) bija 10,9% ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētiem pacientiem un 6,5% ar placebo ārstētajiem pacientiem. Izsitumu notikumi parasti bija viegli vai vidēji smagi. Izsitumu notikumu sastopamība pēc pacientu dzimuma bija 5,8% vīriešiem un 16,3% sievietēm ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētiem pacientiem un 4,8% vīriešiem un 8,3% sievietēm ar placebo ārstētiem pacientiem. Ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētiem pacientiem izsitumu notikumu sastopamības biežums bija 20,5% sievietēm, kuras lietoja hormonālos kontracepcijas līdzekļus, un 13,6% sievietēm, kuras nelietoja hormonālos kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās*

Pētījumā 445-102 maksimālā kreatīnfosfokināzes līmeņa  $> 5 \times \text{ULN}$  sastopamība bija 10,4% ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētiem pacientiem un 5,0% ar placebo ārstētiem pacientiem. Novērotā kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās parasti bija pārejoša un bez simptomiem, un daudzos gadījumos pirms tam bija fiziskas aktivitātes. Nevienam ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētais pacients nepārtrauca ārstēšanos kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās dēļ.

## Asinsspiediena paaugstināšanās

Pētījumā 445-102 vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena maksimālā paaugstināšanās salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi 3,5 mmHg un 1,9 mmHg ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētiem pacientiem (sākumstāvoklis: 113 mmHg sistoliskais un 69 mmHg diastoliskais) un attiecīgi 0,9 mmHg un 0,5 mmHg ar placebo ārstētiem pacientiem (sākumstāvoklis: 114 mmHg sistoliskais un 70 mmHg diastoliskais).

Pacientu procentuālā daļa, kam vismaz divos gadījumos sistoliskais asinsspiediens bija > 140 mmHg vai diastoliskais asinsspiediens > 90 mmHg, bija attiecīgi 5,0% un 3,0% ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar attiecīgi 3,5% un 3,5% ar placebo ārstētiem pacientiem.

### Pediatriskā populācija

#### *Ivakaftors monoterapijā*

Dati par ivakaftora drošumu pēc 24 nedēļu ilgas lietošanas monoterapijā tika izvērtēti 43 pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 24 mēnešiem (7 no tiem vecumā līdz nepilniem 4 mēnešiem), 34 pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem, 61 pacientam vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem un 94 pacientiem vecumā no 12 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem.

Ivakaftora (monoterapijā vai kombinētā režīmā) drošuma profils pediatrikajiem pacientiem lielākoties ir līdzīgs, tas ir līdzīgs arī pieaugušo pacientu drošuma profilam.

Transamināžu līmeņa (AlAT vai AsAT) paaugstināšanās sastopamības biežums, ko novēroja pētījumos 770-103, 770-111 un 770-110 (pacienti vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem), pētījumā 770-108 (pacienti vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem) un pētījumā 770-124 (pacienti vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 24 mēnešiem), raksturots 5. tabulā. Placebo kontrolētajos pētījumos transamināžu līmeņa paaugstināšanās sastopamības biežums ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem (15,0 %) un placebo saņēmušajiem pacientiem (14,6 %) bija līdzīgs. Pediatrikajiem pacientiem maksimālais LFT paaugstinājums parasti bija lielāks nekā vecākiem pacientiem. Visās pacientu grupās maksimālais LFT paaugstinājums pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas atgriezās sākumstāvokļa līmenī, un gandrīz visos gadījumos, kad devu lietošana tika pārtraukta paaugstinātā transamināžu līmeņa dēļ un pēc tam atsākta, ivakaftora lietošanu varēja sekmīgi atsākt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tika novēroti gadījumi, kas liecināja par blakusparādības atjaunošanos, atsākot zāļu lietošanu.

Pētījumā 770-108 ivakaftora lietošanu pastāvīgi pārtrauca viens pacients. Pētījumā 770-124 pacientu grupā vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 4 mēnešiem, 1 mēnesi vecam (14,3%) pacientam transamināžu līmenis bija AlAT > 8 × ULN un AsAT no > 3 līdz ≤ 5 × ULN, kā rezultātā ivakaftora terapija tika pārtraukta (informāciju par paaugstināta transamināžu līmeņa kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā).

#### **5. tabula. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās ar ivakaftoru monoterapijā ārstētiem pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz < 12 gadiem**

Vecuma grupa	n	% pacientu > 3 × ULN	% pacientu > 5 × ULN	% pacientu > 8 × ULN
No 6 līdz < 12 gadiem	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
No 2 līdz < 6 gadiem	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
No 12 līdz < 24 mēnešiem	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
No 1 līdz < 12 mēnešiem	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

### *Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru*

Tezakaftora/ivakaftora lietošanas kombinācijā ar ivakaftoru drošumu novērtēja 124 pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem. Tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg un ivakaftora 150 mg deva nav pētīta klīniskajos pētījumos bērniem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem, kuru ķermeņa masa ir no 30 līdz < 40 kg.

Drošuma profils bērniem un pusaudžiem parasti ir līdzīgs, un tas ir līdzīgs arī pieaugušajiem pacientiem.

24 nedēļu ilgā atklātā 3. fāzes pētījumā pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem (pētījums 661-113, B daļa, n = 70) maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 × ULN sastopamība bija attiecīgi 1,4%, 4,3% un 10,0%. Nevienam ar tezakaftoru/ivakaftoru ārstētam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās > 3 × ULN saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu > 2 × ULN, un neviens nepārtrauca ārstēšanu ar tezakaftoru/ivakaftoru paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ. Viens pacients pārtrauca ārstēšanu paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ un pēc tam sekmīgi atsāka ārstēšanu ar tezakaftoru/ivakaftoru (informāciju par paaugstināta transamināžu līmeņa kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā).

### *Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru*

Drošuma dati par ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru pētījumos 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 un 445-111 tika izvērtēti 228 pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem. Drošuma profils pediatriskajiem un pieaugušajiem pacientiem parasti ir līdzīgs.

Pētījuma 445-106 laikā pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 × ULN sastopamība bija attiecīgi 0,0%, 1,5% un 10,6%. Nevienam ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās > 3 × ULN saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīna līmeni > 2 × ULN un neviens nepārtrauca ārstēšanu transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījuma 445-111 laikā pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 × ULN sastopamība bija attiecīgi 1,3%, 2,7% un 8,0%. Nevienam ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās > 3 × ULN saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīna līmeni > 2 × ULN un neviens nepārtrauca ārstēšanu transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Izsitumi*

Pētījumā 445-111, kurā piedalījās pacienti vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem, 15 (20,0%) slimniekiem bija vismaz 1 izsituma notikums, 4 (9,8%) sievietēm un 11 (32,4%) vīriešiem.

### *Lēcas apduļķošanās*

Vienam pacientam bija nevēlams lēcas apduļķošanās notikums.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Specifisks antidots pret ivakaftora pārdozēšanu nav pieejams. Pārdozēšanas ārstēšanā ietilpst vispārēji balstterapijas pasākumi, tostarp pacienta organisma stāvokļa galveno rādītāju kontrole, aknu funkciju testi un klīniskā stāvokļa novērošana.



## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi līdzekļi elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai, ATĶ kods: R07AX02

#### Darbības mehānisms

Ivakaftors ir CFTR proteīna pastiprinātājs, t. i., *in vitro* ivakaftors palielina CFTR kanāla vārtus, tādējādi uzlabojot hlorīda transportu norādītajās vārtu mutācijās (kā norādīts 4.1. apakšpunktā) ar samazinātu atvērta kanāla varbūtību salīdzinājumā ar normālu CFTR. Ivakaftors pastiprina arī *R117H*-CFTR atvērta kanāla varbūtību, kuram ir gan niecīga atvērta kanāla varbūtība (vārti), gan samazināta kanāla pašreizējā amplitūda (vadītspēja). *G970R* mutācija izraisa splaisinga defektu, rezultātā šūnu virsmā ir maz vai nav nemaz CFTR proteīna; tas var izskaidrot rezultātus, kādi pacientiem ar šo mutāciju novēroti pētījumā 770-111 (skatīt datus apakšpunkta sadaļās „Farmakodinamiskā iedarbība” un „Klīniskā efektivitāte un drošums”).

Reakcija uz zālēm *in vitro*, ko, izmantojot graužēju šūnu membrānu fragmentus no šūnām, kas sintezē mutantas CFTR formas, novēroja lokālas viena kanāla potenciāla noteikšanas eksperimentos, ne vienmēr atbilst farmakodinamiskajai reakcijai *in vivo* (par ko liecina, piem., hlorīda līmenis sviedros) vai klīniskajam ieguvumam. Precīzs mehānisms, kā ivakaftors pastiprina normālu un dažu CFTR mutantu formu vārtu darbību, šajā sistēmā nav pilnībā noskaidrots.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

##### *Ivakaftors monoterapijā*

Pētījumos 770-102 un 770-103 pacientiem ar *G551D* mutāciju vienā *CFTR* gēna alēlē ivakaftora iedarbībā ātri (15 dienās), būtiski (hlorīda līmeņa sviedros vidējā izmaiņa no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai bija attiecīgi -48 mmol/l [95 % TI -51, -45] un -54 mmol/l [95 % TI -62, -47]) un ilgstoši (visas 48 nedēļas) samazinājās hlorīda koncentrācija sviedros.

Pētījuma 770-111 1. daļā pacientiem ar *CFTR* gēna vārtu ne-*G551D* mutāciju 8 nedēļas ilga ārstēšana ar ivakaftoru ātri (15 dienās) un būtiski izmainīja hlorīda vidējo līmeni sviedros par -49 mmol/l (95 % TI -57, -41) no pētījuma sākuma. Tomēr pacientiem ar *G970R*-*CFTR* mutāciju hlorīda līmeņa sviedros vidējā (SN) absolūtā izmaiņa 8. nedēļā bija -6,25 (6,55) mmol/l. 1. daļā novērotajiem līdzīgus rezultātus novēroja arī pētījuma 2. daļā. 4. nedēļas apsekošanas vizītē (4 nedēļas pēc ivakaftora lietošanas beigām) hlorīda līmeņa sviedros vidējai vērtībai katrā grupā bija tieksme tuvuoties līmenim pirms ārstēšanas.

Pētījumā 770-110 6 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar CF, kuriem ir *R117H* mutācija *CFTR* gēnā, ārstēšanas atšķirība hlorīda līmeņa sviedros vidējā izmaiņā no pētījuma sākuma terapijas 24 nedēļās bija -24 mmol/l (95 % TI -28, -20). Apakšgrupu analīzēs pēc vecuma grupas ārstēšanas atšķirība bija -21,87 mmol/l (95 % TI: -26,46, -17,28) 18 gadus veciem vai vecākiem pacientiem un -27,63 mmol/l (95 % TI: -37,16, -18,10) 6 līdz 11 gadus veciem pacientiem. Šajā pētījumā iesaistīja divus 12–17 gadus vecus pacientus.

##### *Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru*

Pētījumā 661-106 (pacientiem ar homozigotu *F508del* mutāciju) ārstēšanas atšķirība starp ivakaftoru kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru un placebo vidējā absolūtā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -10,1 mmol/l (95 % TI: -11,4, -8,8).

Pētījumā 661-108 (pacientiem ar heterozigotu *F508del* mutāciju un otru mutāciju, kas saistīta ar atlikušā *CFTR* darbību) ārstēšanas atšķirība starp tezakaftoru/ivakaftoru, kombinācijā ar ivakaftoru un placebo vidējā absolūtā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai bija

-9,5 mmol/l (95 % TI: -11,7, -7,3), bet starp ivakaftoru un placebo tā bija -4,5 mmol/l (95 % TI: -6,7, -2,3).

Pētījumā 661-115 (pacienti vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem ar homozigotu vai heterozigotu *F508del* mutāciju un otru mutāciju, kas saistīta ar atlikušā *CFTR* darbību), tezakaftoru/ivakaftoru ārstēšanas ietvaros vidējā absolūtā izmaiņa hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai bija -12,3 mmol/l (95 % TI: -15,3, -9,3).

#### *Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru*

Pētījumā 445-102 (pacienti ar *F508del* mutāciju vienā alēlē un mutāciju otrajā alēlē, kas ļauj paredzēt *CFTR* proteīna neražošanu vai to, ka *CFTR* proteīns netransportēs hlorīdu un nereaģēs uz ivakaftoru un tezakaftoru/ivakaftoru (mutācija ar minimālu funkciju) *in vitro*), ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ar placebo, vidējā absolūtā izmaiņa hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -41,8 mmol/l (95 % TI: -44,4, -39,3).

Pētījumā 445-103 (pacienti ar homozigotu *F508del* mutāciju) ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ar tezakaftoru/ivakaftoru, vidējā absolūtā izmaiņa hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 4. nedēļai bija -45,1 mmol/l (95 % TI: -50,1, -40,1).

Pētījumā 445-104 (pacienti ar heterozigotu *F508del* mutāciju un mutāciju otrajā alēlē ar vārtu defektu vai atlikušā *CFTR* darbību) ārstēšanas atšķirība, salīdzinot ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ar kontroles grupu (ivakaftora monoterapijas grupu vai tezakaftora/ivakaftora kombinācijā ar ivakaftora grupu), vidējā absolūtā izmaiņa hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai bija -23,1 mmol/l (95 % TI: -26,1, -20,1).

Pētījumā 445-106 (pacienti vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem ar homozigotu *F508del* mutāciju vai heterozigotu *F508del* mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju) vidējā absolūtā izmaiņa hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa (n=62) līdz 24. nedēļai (n=60) bija -60,9 mmol/l (95 % TI: -63,7, -58,2)\*. Vidējā absolūtā izmaiņa hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 12. nedēļai (n=59) bija 58,6 mmol/l (95% TI: -61,1; -56,1).

\* Ne par visiem analizēs iekļautajiem dalībniekiem bija pieejami dati par visiem novērošanas apmeklējumiem, īpaši pēc 16. nedēļas. Iespēju vākt datus 24. nedēļā apgrūtināja COVID-19 pandēmija. Pandēmija mazāk ietekmēja 12. nedēļas datus.

Pētījumā 445-116 (pacienti vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem ar heterozigotu *F508del* mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju) vidējā ārstēšanas atšķirība, lietojot ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru, salīdzinot ar placebo, attiecībā uz absolūtajām izmaiņām hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -51,2 mmol/l (95% TI: -55,3; -47,1).

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Ivakaftors monoterapijā*

##### *Pētījumi 770-102 un 770-103: pētījumi pacientiem ar CF ar G551D vārtu mutācijām*

Ivakaftora efektivitāte tika vērtēta divos 3. fāzes nejausinātos, dubultaklos, placebo kontrolētos, daudzcentru pētījumos, kuros piedalījās klīniski stabili pacienti ar CF, kam *CFTR* gēna *G551D* mutācija bija vismaz vienā alēlē un FEV<sub>1</sub> bija ≥ 40 % no paredzētā.

Abos pētījumos pacienti tika nejausināti attiecībā 1:1, lai 48 nedēļas papildus parakstītajai CF terapijai (piemēram, tobramicīnam, alfa dornāzei) ik pēc 12 stundām saņemtu 150 mg ivakaftora vai placebo kopā ar taukus saturošu uzturu. Ieelpojama hipertonska nātrija hlorīda šķīduma lietošana nebija atļauta.

Pētījumā 770-102 tika novērtēts 161 pacients no 12 gadu vecuma: 122 (75,8 %) pacientiem bija *F508del* mutācija otrajā alēlē. Pētījuma sākumā pacienti placebo grupā noteiktas zāles lietoja biežāk nekā ivakaftora grupā. Šīs zāles bija alfa dornāze (73,1 %, salīdzinot ar 65,1 %), salbutamols (53,8 %, salīdzinot ar 42,2 %), tobramicīns (44,9 %, salīdzinot ar 33,7 %) un salmeterols/flutikazons (41,0 %, salīdzinot ar 27,7 %). Pētījuma sākumā vidējais paredzētais FEV<sub>1</sub> bija 63,6 % (diapazons: no 31,6 % līdz 98,2 %), vidējais vecums bija 26 gadi (diapazons: 12–53 gadi).

Pētījumā 770-103 tika novērtēti 52 pacienti, kuri skrīninga laikā bija 6–11 gadus veci; vidējā (SN) ķermeņa masa bija 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8 %) pacientiem bija *F508del* mutācija otrajā alēlē. Pētījuma sākumā vidējais paredzētais FEV<sub>1</sub> bija 84,2 % (diapazons: no 44,0 % līdz 133,8 %), vidējais vecums bija 9 gadi (diapazons: 6–12 gadi); 8 (30,8 %) pacientiem placebo grupā un 4 (15,4 %) pacientiem ivakaftora grupā FEV<sub>1</sub> bija mazāks par 70 % no sākumā paredzētā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abos pētījumos bija vidējā absolūtā izmaiņa attiecībā pret sākumdatiem procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> visas 24 ārstēšanas nedēļas.

Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā absolūtā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai bija 10,6 procentpunkti (8,6; 12,6) pētījumā 770-102 un 12,5 procentpunkti (6,6; 18,3) pētījumā 770-103. Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā relatīvā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai bija 17,1 % (13,9; 20,2) pētījumā 770-102 un 15,8 % (8,4; 23,2) pētījumā 770-103. Vidējā FEV<sub>1</sub> (l) izmaiņa no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai bija 0,37 l ivakaftora grupā un 0,01 l placebo grupā pētījumā 770-102 un 0,30 l ivakaftora grupā un 0,07 l placebo grupā pētījumā 770-103. Abos pētījumos FEV<sub>1</sub> uzlabojumi sākās ātri (15. dienā) un ilga 48 nedēļas.

Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā absolūtā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai 12–17 gadus veciem pacientiem pētījumā 770-102 bija 11,9 procentpunkti (5,9; 17,9). Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā absolūtā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai pacientiem ar paredzēto sākuma FEV<sub>1</sub>, kas bija lielāks par 90 %, pētījumā 770-103 bija 6,9 procentpunkti (-3,8; 17,6).

Klīniski nozīmīgo sekundāro mērķa kritēriju rezultāti ir redzami 6. tabulā.

**6. tabula. Ivakaftora ietekme uz citiem efektivitātes mērķa kritērijiem pētījumos 770-102 un 770-103**

Mērķa kritērijs	Pētījums 770-102		Pētījums 770-103	
	Ārstēšanas atšķirība <sup>a</sup> (95 % TI)	P vērtība	Ārstēšanas atšķirība <sup>a</sup> (95 % TI)	P vērtība
<b>CFQ-R<sup>b</sup> elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita (punktos) vidējā absolūtā izmaiņa salīdzinājumā ar pētījuma sākumu<sup>c</sup></b>				
Līdz 24. nedēļai	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Līdz 48. nedēļai	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
<b>Relatīvs plaušu slimību saasināšanās risks</b>				
Līdz 24. nedēļai	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Līdz 48. nedēļai	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Ķermeņa masas vidējā absolūtā izmaiņa salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (kg)</b>				
24. nedēļā	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
48. nedēļā	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002

Mērķa kritērijs	Pētījums 770-102		Pētījums 770-103	
	Ārstēšanas atšķirība <sup>a</sup> (95 % TI)	<i>P</i> vērtība	Ārstēšanas atšķirība <sup>a</sup> (95 % TI)	<i>P</i> vērtība
<b>ḲMI vidējā absolūtā izmaiņa salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
24. nedēļā	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
48. nedēļā	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
<b>Standartizēto vērtību vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu</b>				
Ḳermeņa masas standartizētā vērtība pēc vecuma normām 48. nedēļā <sup>c</sup>	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
ḲMI standartizētā vērtība pēc vecuma normām 48. nedēļā <sup>c</sup>	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

TI: ticamības intervāls; NA: nav analizēts retās blakusparādību sastopamības dēļ.

<sup>a</sup> Ārstēšanas atšķirība = ivakaftora ietekme – placebo ietekme.

<sup>b</sup> CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa ir slimībai specifisks, ar veselību saistīts dzīves kvalitātes vērtējums CF gadījumā.

<sup>c</sup> Pētījuma 770-102 dati tika apkopoti no pieaugušo/pusaudžu CFQ-R un 12–13 gadus vecu bērnu CFQ-R; pētījuma 770-103 dati tika iegūti no 6–11 gadus vecu bērnu CFQ-R.

<sup>d</sup> Laika līdz pirmajam plaušu stāvokļa pasliktinājumam riska īpatsvars.

<sup>e</sup> Individīdiem vecumā līdz 20 gadiem (CDC augšanas tabulas).

### Pētījums 770-111: pētījums CF pacientiem ar vārtu ne-G551D mutācijām

Pētījums 770-111 bija 3. fāzes divdaļīgs nejaušināts, dubultakls, placebo kontrolēts krustenisks pētījums (1. daļa), kam sekoja 16 nedēļas ilgs atklāts pagarinājuma periods (2. daļa), lai novērtētu ivakaftora efektivitāti un drošumu CF pacientiem vecumā no 6 gadiem ar *G970R* vai vārtu ne-*G551D* mutāciju *CFTR* gēnā (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* vai *G1349D*).

1. daļā pacienti attiecībā 1:1 tika nejaušināti sadalīti, lai papildus jau parakstītajiem CF ārstēšanas veidiem 8 nedēļas reizi 12 stundās kopā ar taukus saturošu ēdienu lietotu vai nu 150 mg ivakaftora, vai placebo, bet pēc 4–8 nedēļas ilga izvadīšanas perioda viens terapijas veids tika mainīts uz otru arī 8 nedēļas ilgu. Hipertoniska sāls šķīduma inhalācijas nebija atļautas. 2. daļā visi pacienti vēl 16 nedēļas saņēma ivakaftoru, kā norādīts informācijā par 1. daļu. Nepārtrauktas ivakaftora terapijas ilgums bija 24 nedēļas pacientiem, kuri 1. daļā tika nejaušināti iedalīti placebo/ivakaftora terapijas grupā, un 16 nedēļas pacientiem, kuri 1. daļā tika nejaušināti iedalīti ivakaftora/placebo terapijas grupā.

Tika iesaistīti trīsdesmit deviņi pacienti (vidējais vecums 23 gadi) ar sākuma FEV<sub>1</sub> ≥ 40 % no paredzētā (vidējais FEV<sub>1</sub> 78 % no paredzētā [diapazons: no 43 % līdz 119 %]). Sešdesmit diviem procentiem (24/39) no viņiem otrajā alēlē bija *F508del-CFTR* mutācija. 2. daļā iesaistījās pavisam 36 pacienti (18 katrā ārstēšanas grupā).

Pētījuma 770-111 1. daļā vidējais pētījuma sākumā paredzētais FEV<sub>1</sub> procentos ar placebo ārstētajiem pacientiem bija 79,3 %, bet ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem šis rādītājs bija 76,4 %. Vidējā vispārējā vērtība pēc pētījuma sākuma bija attiecīgi 76,0 % un 83,7 %. Paredzētā FEV<sub>1</sub> vidējā absolūtā izmaiņa procentos no pētījuma sākuma līdz 8. nedēļai (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) bija 7,5 % ivakaftora lietošanas periodā un -3,2 % placebo lietošanas periodā. Novērotā ārstēšanas atšķirība (95 % TI) starp ivakaftoru un placebo bija 10,7 % (7,3; 14,1) (*P* < 0,0001).

Ivakaftora iedarbība uz pētījuma 770-111 pacientiem kopumā (arī tādiem sekundāriem mērķa kritērijiem kā ḲMI absolūtā izmaiņa terapijas 8. nedēļā un CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita absolūtā izmaiņa līdz 8. nedēļai) un pacientiem ar konkrētu mutāciju (hlorīda līmeņa sviedros un paredzētā FEV<sub>1</sub> absolūtā izmaiņa procentos 8. nedēļā) ir norādīta 7. tabulā. Ņemot vērā klīnisko

(paredzētā FEV<sub>1</sub> procentos) un farmakodinamisko (hlorīda līmenis sviedros) reakciju uz ivakaftoru, zāļu efektivitāti pacientiem ar *G970R* mutāciju nebija iespējams noteikt.

**7. tabula. Ivakaftora iedarbība uz efektivitātes rādītājiem pacientiem kopumā un pacientiem ar specifiskām *CFTR* mutācijām**

<b>Paredzētā FEV<sub>1</sub> absolūtā izmaiņa procentos</b>	<b>ĶMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits</b>
<b>līdz 8. nedēļai</b>	<b>8. nedēļā</b>	<b>līdz 8. nedēļai</b>
Visi pacienti (N = 39) Tabulā norādīta ar ivakaftoru ārstēto pacientu vidējā (95 % TI) izmaiņa pret pētījuma sākumdatiem, salīdzinot ar placebo saņēmējiem:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
<b>Pacienti iedalīti pēc mutāciju veida (n)</b> Tabulā norādīta ar ivakaftoru ārstēto pacientu vidējā (minimālā, maksimālā) izmaiņa 8. nedēļā* pret pētījuma sākumdatiem:		
<b>Mutācijas (n)</b>	<b>Hlorīda līmeņa sviedros absolūtā izmaiņa (mmol/l)</b>	<b>Paredzētā FEV<sub>1</sub> absolūtā izmaiņa procentos (procentpunkti)</b>
	<b>8. nedēļā</b>	<b>8. nedēļā</b>
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> # (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

\* Individuālo mutāciju nelielā skaita dēļ statistiskā pārbaude netika veikta.

† Viena pacienta ar *G551S* mutāciju rezultāti ar 8. nedēļā iegūtajiem datiem.

†† Analizējot hlorīda līmeņa sviedros absolūto izmaiņu, n = 3.

# Izraisa splaisinga defektu, rezultātā šūnu virsmā ir maz vai nav nemaz *CFTR* proteīna.

Pētījuma 770-111 2. daļā paredzētā FEV<sub>1</sub> vidējā (SN) absolūtā izmaiņa procentos pēc nepārtrauktas 16 nedēļu ilgās ivakaftora terapijas (1. daļā nejausināti ivakaftora/placebo terapijas grupā iedalīti pacienti) bija 10,4 % (13,2 %). Apsēkošanas vizītē 4 nedēļas pēc ivakaftora lietošanas beigām paredzētā FEV<sub>1</sub> vidējā (SN) absolūtā izmaiņa procentos salīdzinājumā ar 16. nedēļu 2. daļā bija -5,9 % (9,4 %). 1. daļā nejausināti placebo/ivakaftora terapijas grupā iedalītajiem pacientiem pēc ārstēšanās ar ivakaftoru 16 papildu nedēļām paredzētā FEV<sub>1</sub> vidējā (SN) izmaiņa procentos bija vēl 3,3 % (9,3 %). Apsēkošanas vizītē 4 nedēļas pēc ivakaftora lietošanas beigām paredzētā FEV<sub>1</sub> vidējā (SN) absolūtā izmaiņa procentos salīdzinājumā ar 16. nedēļu 2. daļā bija -7,4 % (5,5 %).

*Pētījums 770-104: pētījums CF pacientiem ar F508del mutāciju CFTR gēnā*

Pētījums 770-104 (A daļa) bija 16 nedēļu ilgs, attiecībā 4:1 nejausināts, dubultakls, placebo kontrolēts, paralēlu grupu 2. fāzes pētījums par ivakaftora (150 mg ik pēc 12 stundām) lietošanu 140 pacientiem ar CF vecumā no 12 gadiem, kuri bija homozigotiski *F508del* mutācijai *CFTR* gēnā un kam FEV<sub>1</sub> bija ≥ 40 % no paredzētā.

Vidējā absolūtā izmaiņa procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai bija 1,5 procentpunkti ivakaftora grupā un -0,2 procentpunkti placebo grupā. Novērtētā ārstēšanas atšķirība ivakaftora grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija 1,7 procentpunkti (95 % TI -0,6, 4,1); šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga (*P* = 0,15).

Pētījums 770-105: pētījuma atklātā pagarinājuma fāze

Pētījumā 770-105 pacienti, kuri pētījumos 770-102 un 770-103 pabeidza ārstēšanos ar placebo, pārgāja uz ivakaftora lietošanu, bet ivakaftoru saņēmušie pacienti turpināja to lietot vismaz 96 nedēļas, t. i., ārstēšanās ilgums ar ivakaftoru ilga vismaz 96 nedēļas pacientiem placebo/ivakaftora grupā un vismaz 144 nedēļas pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā.

Viens simts četrdesmit četri (144) pacienti no pētījuma 770-102 tālāk piedalījās pētījumā 770-105: 67 pacienti placebo/ivakaftora grupā un 77 pacienti – ivakaftora/ivakaftora grupā. Četrdesmit astoņi (48) pacienti no pētījuma 770-103 tālāk piedalījās pētījumā 770-105: 22 pacienti placebo/ivakaftora grupā un 26 pacienti – ivakaftora/ivakaftora grupā.

8. tabulā parādīti vidējo (SN) absolūto izmaiņu rezultāti procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> abās pacientu grupās. Pacientiem placebo/ivakaftora grupā norādīts pētījuma 770-105 paredzētā FEV<sub>1</sub> sākumrādītājs procentos, bet pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā norādīta pētījumu 770-102 un 770-103 sākumrādītāja vērtība.

**8. tabula. Ivakaftora iedarbība uz paredzēto FEV<sub>1</sub> procentos pētījumā 770-105**

Sākotnējais pētījums un terapijas grupa	Ivakaftora terapijas ilgums (nedēļās)	Absolūtās izmaiņas (salīdzinājumā ar sākumrādītāja vērtību) procentos no paredzētā FEV <sub>1</sub> (procentpunkti)	
		N	Vidējā (SN)
<b>Pētījums 770-102</b>			
<b>Ivakaftors</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Pētījums 770-103</b>			
<b>Ivakaftors</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	96	21	10,5 (11,5)

\* Terapija notika aklā, kontrolētā, 48 nedēļas garā 3. fāzes pētījumā.

<sup>†</sup> Izmaiņas no iepriekšējā pētījuma sākumdatiem pēc 48 terapijas nedēļām ar placebo.

Salīdzinot vidējās (SN) absolūtās izmaiņas procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> (pētījuma 770-105 sākumdati), pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā (n = 72), kuri bija pārnākuši no pētījuma 770-102, vidējās (SN) absolūtās izmaiņas procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> bija 0,0 % (9,05), bet pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā (n = 25), kuri bija pārnākuši no pētījuma 770-103, šis rādītājs bija 0,6 % (9,1). Tas liecina, ka pacienti ivakaftora/ivakaftora grupā sākotnējā pētījuma (no 0. dienas līdz 48. nedēļai) 48. nedēļā novēroto paredzētā FEV<sub>1</sub> uzlabojumu procentos saglabāja līdz 144. nedēļai. Pētījumā 770-105 (no 48. līdz 144. nedēļai) papildu uzlabojumi netika novēroti.

Pacientiem placebo/ivakaftora grupā no pētījuma 770-102 ikgadējais plaušu slimību saasināšanās līmenis bija augstāks sākotnējā pētījumā, kad pacienti saņēma placebo (1,34 notikumi/gadā), nekā sekojošajā pētījumā 770-105, kad pacienti sāka lietot ivakaftoru (0,48 notikumi/gadā no 1. dienas līdz 48. nedēļai un 0,67 notikumi/gadā no 48. līdz 96. nedēļai). Pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā no pētījuma 770-102 ikgadējais plaušu slimību saasināšanās līmenis bija 0,57 notikumi/gadā no 1. dienas līdz 48. nedēļai, kad pacienti lietoja ivakaftoru. Kad viņi pārnāca uz pētījumu 770-105, ikgadējais plaušu slimību saasināšanās līmenis bija 0,91 notikums/gadā no 1. dienas līdz 48. nedēļai un 0,77 notikumi/gadā no 48. līdz 96. nedēļai.

Pacientiem, kuri pārnāca no pētījuma 770-103, notikumu skaits kopumā nebija liels.

### Pētījums 770-110: pētījums CF pacientiem ar R117H mutāciju CFTR gēnā

Pētījumā 770-110 novērtēja 69 pacientus, kuri bija 6 gadus veci vai vecāki; 53 pacientiem (76,8 %) bija *F508del* mutācija otrajā alēlē. Apstiprinātais *R117H* poli-T variants 38 pacientiem bija *5T* un 16 pacientiem *7T*. Pētījuma sākumā vidējais paredzētais FEV<sub>1</sub> bija 73 % (diapazons: no 32,5 % līdz 105,5 %), bet vidējais vecums bija 31 gads (diapazons: no 6 gadiem līdz 68 gadiem). Vidējā absolūtā izmaiņa no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai paredzētā FEV<sub>1</sub> procentos (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) bija 2,57 procentpunkti ivakaftora grupā un 0,46 procentpunkti placebo grupā. Novērtētā ārstēšanas atšķirība ivakaftoram, salīdzinot ar placebo, bija 2,1 procentpunkts (95 % TI: -1,1, 5,4).

Iepriekš plānota apakšgrupu analīze tika veikta 18 gadus veciem un vecākiem pacientiem (26 pacientiem placebo grupā un 24 pacientiem ivakaftora grupā). Pēc terapijas ar ivakaftoru vidējā absolūtā izmaiņa paredzētā FEV<sub>1</sub> procentos līdz 24. nedēļai bija 4,5 procentpunkti ivakaftora grupā, salīdzinot ar -0,46 procentpunktiem placebo grupā. Novērtētā ārstēšanas atšķirība ivakaftoram, salīdzinot ar placebo, bija 5,0 procentpunkti (95 % TI: 1,1, 8,8).

Apakšgrupu analīzē pacientiem ar apstiprinātu *R117H-5T* ģenētisko variantu atšķirība vidējā absolūtajā izmaiņā no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai paredzētā FEV<sub>1</sub> procentos starp ivakaftora un placebo saņēmējiem bija 5,3 % (95 % TI 1,3, 9,3). Pacientiem ar apstiprinātu *R117H-7T* ģenētisko variantu ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo saņēmējiem bija 0,2 % (95 % TI: -8,1, 8,5).

Attiecībā uz sekundārajiem efektivitātes mainīgajiem lielumiem ārstēšanas atšķirības nenovēroja ivakaftora grupā, salīdzinot ar placebo, absolūtajā izmaiņā no pētījuma sākuma  $\dot{V}_{E\max}$  rādītājā 24. nedēļā vai laikā līdz pirmajam plaušu stāvokļa pasliktinājumam. Ārstēšanas atšķirības novēroja absolūtajā izmaiņā CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā līdz 24. nedēļai (ārstēšanas atšķirība ivakaftoram, salīdzinot ar placebo, bija 8,4 [95 % TI: 2,2, 14,6] punkti) un vidējā izmaiņā no pētījuma sākuma hlorīda līmenī sviedros (skatīt apakšpunkta sadaļu „Farmakodinamiskā iedarbība”).

#### *Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru*

Ivakaftora lietošanas kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru efektivitāti un drošumu pacientiem ar CF, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki, novērtēja divos klīniskajos pētījumos: 24 nedēļas ilgā, nejaušinātā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā 504 pacientiem, kam bija heterozigota *F508del* mutācija (pētījums 661-106), un nejaušinātā, dubultaklā, placebo kontrolētā un ar ivakaftoru kontrolētā, 2 periodu, 3 ārstēšanas veidu, 8 nedēļas ilgā krusteniskā pētījumā 244 pacientiem, kam bija heterozigota *F508del* mutācija un otra mutācija, kas saistīta ar atlikušā CFTR darbību (pētījums 661-108). Ilgstoša kombinētā režīma drošumu un efektivitāti abām pacientu grupām novērtēja arī 96 nedēļas ilgā atklātā papildu (*rollover*) ilgstošā pētījuma (pētījums 661-110) pagarinājumā. Papildu datus skatīt tezakaftora/ivakaftora zāļu aprakstā.

Ivakaftora lietošanas kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru efektivitāti un drošumu pacientiem, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki, pierādīja trijos 3. fāzes nejaušinātos, dubultmaskētos placebo kontrolētos (pacienti bija ar heterozigotu *F508del* mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju otrajā alēlē, n = 403) un ar aktīvo vielu kontrolētos (pacienti bija ar homozigotu *F508del* mutāciju, n = 107, vai heterozigotu *F508del* mutāciju un vārtu vai atlikušā CFTR darbības mutāciju otrajā alēlē, n = 258) pētījumos, kas ilga attiecīgi 24 (pētījums 445-102), 4 (pētījums 445-103) un 8 nedēļas (pētījums 445-104). Pacienti no visiem pētījumiem bija piemēroti dalībai atklātos, papildu, ilgtermiņa pagarinājuma fāzes pētījumos (pētījums 445-105 vai pētījums 445-110). Papildu datus skatīt ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora zāļu aprakstā.

#### Pediātriskā populācija

##### *Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru*

Efektivitāti un drošumu pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem (vidējais vecums 8,6 gadi) novērtēja 8 nedēļas ilgā, dubultmaskētā 3. fāzes pētījumā (pētījums 661-115) 67 pacientiem, kurus nejaušināti attiecībā 4:1 iedalīja ivakaftora kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai maskētā

grupā. Četrdesmit diviem pacientiem bija homozigota *F508del* mutācija (F/F), un 12 pacientiem bija heterozigota *F508del* mutācija un otra mutācija, kas saistīta ar atlikušā CFTR darbību (F/RF). Pacienti bija piemēroti dalībai atklātā, 96 nedēļas ilgā pagarinājuma pētījumā (pētījums 661-116, A daļa). Papildu datus skatīt tezakaftora/ivakaftora zāļu aprakstā.

#### *Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru*

Farmakokinētiku un drošumu pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem ( $n = 66$ ) un tiem, kuri ir vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem ( $n = 75$ ) ar vismaz vienu *F508del* mutāciju novērtēja divos 24 nedēļas ilgos atklātos pētījumos (pētījums 445-106 un pētījums 445-116). Papildu datus skatīt ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora zāļu aprakstā.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Ivakaftora farmakokinētika ir līdzīga veseliem brīvprātīgajiem pieaugušajiem un pacientiem ar CF.

Pēc vienreizējas 150 mg devas iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas veseliem brīvprātīgajiem AUC un  $C_{max}$  vidējais ( $\pm$  SN) bija attiecīgi 10,60 (5,26)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  un 0,768 (0,233)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Pēc katras devas ik pēc 12 stundām ivakaftora līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta 3.–5. dienā, uzkrāšanās koeficients bija 2,2–2,9.

### Uzsūkšanās

Pēc vairāku iekšķīgi lietotu ivakaftora devu lietošanas ivakaftora iedarbība pēc katras devas parasti palielinājās no 25 mg ik pēc 12 stundām līdz 450 mg ik pēc 12 stundām. Pēc lietošanas kopā ar taukus saturošu uzturu ivakaftora iedarbība palielinājās apmēram 2,5–4 reizes. Pēc lietošanas vienlaicīgi ar tezakaftoru un eleksakaftoru, AUC palielinājums bija līdzīgs (attiecīgi apmēram 3 reizes un 2,5–4 reizes). Tāpēc ivakaftors monoterapijā vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu. Mediānais  $t_{max}$  (diapazons) ir apmēram 4,0 (3,0; 6,0) stundas (ja lieto pēc ēšanas).

Ivakaftora granulām ( $2 \times 75$  mg paciņas) ir līdzīga biopieejamība kā 150 mg tabletei, ja veseli pieaugušie tās lieto ar taukus saturošu uzturu. Vismazāko kvadrātu vidējā ģeometriskā koeficients (90 % TI) granulām attiecībā pret tabletēm bija 0,951 (0,839, 1,08)  $AUC_{0-\infty}$  un 0,918 (0,750, 1,12)  $C_{max}$ . Uztura ietekme uz ivakaftora uzsūkšanos abām zāļu formām, t. i., tabletēm un granulām, bija līdzīga.

### Izkliede

Apmēram 99 % ivakaftora saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar alfa-1-skābes glikoproteīnu un ar albumīnu. Ivakaftors nesaistās ar cilvēka eritrocītiem. Pēc ivakaftora 150 mg iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas ik pēc 12 stundām 7 dienas veseliem brīvprātīgajiem vidējais ( $\pm$  SN) šķīstamais izklijes tilpums bija 353 l (122).

### Biotransformācija

Ivakaftors cilvēkiem plaši metabolizējas. *In vitro* un *in vivo* dati liecina, ka ivakaftoru metabolizē galvenokārt CYP3A. M1 un M6 ir divi galvenie ivakaftora metabolīti cilvēkiem. M1 ir apmēram viena sestā daļa no ivakaftora iedarbīguma, tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M6 ir mazāk nekā viena piecdesmitā daļā no ivakaftora iedarbīguma, tas netiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu.

CYP3A4\*22 heterozigotā genotipa ietekme uz ivakaftora, tezakaftora un eleksakaftora iedarbību atbilst ietekmei, ko novēro, vienlaicīgi lietojot vāju CYP3A4 inhibitoru, un tā nav klīniski nozīmīga. Ivakaftora, tezakaftora vai eleksakaftora devas pielāgošana nav uzskatāma par nepieciešamu. CYP3A4\*22 homozigotā genotipa pacientiem paredzamā iedarbība ir spēcīgāka. Taču dati par šādiem pacientiem nav pieejami.



## Eliminācija

Pēc iekšķīgas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem lielākā daļa ivakaftora (87,8 %) pēc metaboliskas konversijas tika izvadīts ar fēcēm. Galvenie metabolīti M1 un M6 bija apmēram 65 % no kopējās izvadītās devas: 22 % izvadīti kā M1 un 43 % – kā M6. Niecīga daļa ivakaftora tika izvadīta ar urīnu nemainītā formā. Šķietamais eliminācijas beigu pusperiods bija apmēram 12 stundas pēc vienreizējas devas (lietojot pēc ēšanas). Šķietamais ivakaftora klīrenss (CL/F) veseliem cilvēkiem un pacientiem ar CF bija līdzīgs. Veseliem cilvēkiem vienreizējas 150 mg devas vidējais ( $\pm$  SN) CL/F bija 17,3 (8,4) l/st.

## Linearitāte/nelinearitāte

Ivakaftora farmakokinētika attiecībā uz laiku vai devas diapazonu no 25 mg līdz 250 mg parasti ir lineāra.

## Īpašas pacientu grupas

### *Aknu darbības traucējumi*

Pēc vienreizējas 150 mg ivakaftora devas pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 7–9), salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veseliem cilvēkiem, ivakaftora  $C_{max}$  bija līdzīga (vidēji [ $\pm$  SN] 0,735 [0,331]  $\mu\text{g/ml}$ ), bet ivakaftora  $AUC_{0-\infty}$  bija apmēram 2 reizes lielāks (vidēji [ $\pm$  SN] 16,80 [6,14]  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ). Simulācijas, lai prognozētu ivakaftora līdzsvara koncentrācijas iedarbību, parādīja, ka, samazinot devu no 150 mg ik pēc 12 stundām līdz 150 mg reizi dienā, pieaugušajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem līdzsvara koncentrācija  $C_{min}$  būs atbilstoša pieaugušo bez aknu darbības traucējumiem, kuri lietoja 150 mg ik pēc 12 h, līdzsvara koncentrācijai  $C_{min}$ .

Pēc vairākām 10 dienas lietotām tezakafatora un ivakaftora vai ivakaftora, tezakafatora un eleksakaftora devām pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 7–9) ivakaftora AUC palielinājās par apmēram 50 %.

Smagu aknu darbības traucējumu (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 10–15) ietekme uz ivakaftora farmakokinētiku nav pētīta. Iedarbības pastiprināšanās apmērs šiem pacientiem nav zināms, taču paredzams, ka tas būs lielāks nekā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novērotais.

Ieteikumus pareizai lietošanai un devas pielāgošanai skatīt 3. tabulā 4.2. apakšpunktā.

### *Nieru darbības traucējumi*

Ivakaftora farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Farmakokinētikas pētījumā cilvēkiem, lietojot ivakaftoru monoterapijā, novēroja minimālu ivakaftora un tā metabolītu elimināciju urīnā (tikai 6,6 % kopējās radioaktivitātes tika izvadīta ar urīnu). Niecīga daļa ivakaftora tika izvadīta ar urīnu nemainītā formā (mazāk nekā 0,01 % pēc vienreizējas iekšķīgas 500 mg devas).

Nav ieteikumu par devu pielāgošanu vieglu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā. Ieteicams ievērot piesardzību, ja ivakaftoru lieto pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par vai vienāds ar 30 ml/min) vai ar terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### *Rase*

Atbilstoši grupas FK analīzei rase klīniski nozīmīgi neietekmēja ivakaftora FK baltās rases (n = 379) un ne baltās rases (n = 29) pacientiem.

## Dzimums

Ivakaftora farmakokinētiskie rādītāji vīriešiem un sievietēm ir līdzīgi.

## Gados vecāki cilvēki

Ivakaftora klīniskajos pētījumos nepiedalījās pietiekams skaits pacientu, kuri bija 65 gadus veci vai vecāki, lai noteiktu, vai viņu farmakokinētiskie rādītāji ir līdzīgi jaunāku pieaugušo rādītājiem.

Ivakaftora kombinācijā ar tezakaftoru farmakokinētiskie rādītāji gados vecākiem pacientiem (65–72 gadi) ir salīdzināmi ar šiem rādītājiem jaunākiem pieaugušajiem.

## Pediātriskā populācija

Ivakaftora paredzamā iedarbība atbilstoši 2. un 3. fāzes pētījumos novērotajai ivakaftora koncentrācijai, nosakot pēc sadalījuma rādītāju analīzes, pēc vecuma grupas apkopota 9. tabulā.

### 9. tabula. Ivakaftora vidējā (SN) iedarbība pēc vecuma grupas

Vecumgrupa	Deva	C <sub>min, ss</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/ml)
No 1 mēneša līdz nepilniem 2 mēnešiem (≥ 3 kg)*	13,4 mg ik pēc 24 h	0,300 (0,221) <sup>†</sup>	5,84 (2,98) <sup>†</sup>
No 2 mēnešiem līdz nepilniem 4 mēnešiem (≥ 3 kg)*	13,4 mg ik pēc 12 h	0,406 (0,266) <sup>†</sup>	6,45 (3,43) <sup>†</sup>
No 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem (≥ 5 kg)*	25 mg ik pēc 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
No 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem (no ≥ 5 kg līdz < 7 kg) <sup>‡</sup>	25 mg ik pēc 12 h	0,336	5,41
No 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem (no 7 kg līdz < 14 kg)	50 mg ik pēc 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
No 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem (no 7 kg līdz < 14 kg)	50 mg ik pēc 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
No 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem (no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)	75 mg ik pēc 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2–5 gadus veci (< 14 kg)	50 mg ik pēc 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2–5 gadus veci (no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)	75 mg ik pēc 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6–11 gadus veci <sup>§</sup> (no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)	75 mg ik pēc 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6–11 gadus veci <sup>§</sup> (≥ 25 kg)	150 mg ik pēc 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12–17 gadus veci	150 mg ik pēc 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Pieaugušie (≥ 18 gadus veci)	150 mg ik pēc 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

\* Pacienti vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 6 mēnešiem bija dzimuši ≥37 grūtniecības nedēļā.

<sup>†</sup> Iedarbība no 1 mēneša līdz nepilniem 4 mēnešiem veciem indivīdiem ir prognoze, kuras pamatā ir simulācijas no fizioloģiski pamatota farmakokinētikas modeļa, izmantojot šai vecumgrupai iegūtos datus.

<sup>‡</sup> Vērtības no datiem par vienu pacientu; standarta novirze nav ziņota.

<sup>§</sup> Iedarbība 6–11 gadus veciem indivīdiem ir prognoze, kuras pamatā ir simulācijas no populācijas farmakokinētikas modeļa, izmantojot šai vecumgrupai iegūtos datus.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

#### Grūtniecība un fertilitāte

Ivakaftors tika saistīts ar nelielu sēklas pūslīšu svara samazināšanos, vispārējā fertilitātes indeksa un grūsnību skaita samazināšanos mātītēm, kas sapārotas ar ārstētiem tēviņiem, un ar *corpora lutea* (dzelteno ķermeņu) un implantācijas vietu skaita nozīmīgu samazināšanos, un pēc tam metiena vidējā lieluma un dzīvotspējīgu embriju vidējā skaita metienā samazināšanos ārstētām mātītēm. Attiecībā uz fertilitātes atradēm deva, kas neizraisa novērojamas blakusparādības, (*No-Observed-Adverse-Effect-Level* – NOAEL) rada iedarbības līmeni, kas apmēram 4 reizes pārsniedz ivakaftora un tā metabolītu sistēmisko iedarbību, lietojot kā ivakaftora monoterapiju, pieaugušiem cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose* – MRHD). Grūsnām žurkām un trušiem novēroja, ka ivakaftors šķērso placentu.

#### Perinatālā un postnatālā attīstība

Ivakaftors samazināja izdzīvošanas un laktācijas rādītājus un izraisīja mazuļu ķermeņa masas samazināšanos. Attiecībā uz pēcnācēju dzīvotspēju un augšanu NOAEL rada iedarbības līmeni, kas apmēram 3 reizes pārsniedz ivakaftora un tā metabolītu sistēmisko iedarbību, lietojot kā ivakaftora monoterapiju, pieaugušiem cilvēkiem, lietojot MRHD.

#### Juvenilo dzīvnieku pētījumi

Apliecinājumi par kataraktas veidošanos tika konstatēti juvenilām žurkām, kam no 7. līdz 35. dienai pēc piedzimšanas ivakaftoru ievadīja devā, kas 0,22 reizes pārsniedz MRHD atbilstoši sistēmiskai ivakaftora un tā metabolītu iedarbībai, ja tas lietots kā ivakaftora monoterapija. Šī atrade nav tikusi novērota nedz embrijiem, kas iegūti no žurku mātītēm, tām ievadot ivakaftoru grūsnības 7.–17. dienā, nedz žurkulēniem, kas līdz 20. dienai pēc piedzimšanas saņēma ivakaftoru, barojoties ar pienu, nedz 7 nedēļas vecām žurkām, nedz arī 3,5–5 mēnešus veciem suņiem, kam ievadīja ivakaftoru. Šo atražu iespējamā nozīmība cilvēkam nav zināma.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

#### Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze  
Laktozes monohidrāts  
Hipromelozes acetāta sukcināts  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Nātrija laurilsulfāts (E487)  
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens  
Magnija stearāts

#### Tabletes apvalks

Polivinilspirts  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols (PEG 3350)  
Talks  
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)  
Karnaubas vasks

## Drukas tinte

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols (E1520)

Amonjaka šķīdums, koncentrēts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Termiski veidots (polihlorotrifluoretilēna [PHTFE]/folijas) blisteris vai augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, ar hermētisku folijas starpliku un molekulāra sieta desikantu.

#### Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes

Ir pieejami šādi iepakojuma lielumi:

- blistera plāksnīšu iepakojums ar 28 apvalkotajām tabletēm.

#### Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes

Ir pieejami šādi iepakojuma lielumi:

- blistera plāksnīšu iepakojums ar 28 apvalkotajām tabletēm;
- blisteru iepakojums ar 56 apvalkotajām tabletēm;
- pudele ar 56 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,

Dublin 9, D09 T665,

Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 23. jūlijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 29. aprīlis

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā  
Kalydeco 25 mg granulas paciņā  
Kalydeco 50 mg granulas paciņā  
Kalydeco 59,5 mg granulas paciņā  
Kalydeco 75 mg granulas paciņā

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 13,4 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra paciņa satur 19,7 mg laktozes monohidrāta.

### Kalydeco 25 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 25 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra paciņa satur 36,6 mg laktozes monohidrāta.

### Kalydeco 50 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 50 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra paciņa satur 73,2 mg laktozes monohidrāta.

### Kalydeco 59,5 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 59,5 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra paciņa satur 87,3 mg laktozes monohidrāta.

### Kalydeco 75 mg granulas paciņā

Katra paciņa satur 75 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

*Palīgviela ar zināmu iedarbību*

Katra paciņa satur 109,8 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Granula paciņā (granula)

Baltas līdz pelēkbaltas granulas apmēram 2 mm diametrā.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kalydeco granulas ir paredzētas:

- vismaz 1 mēnesi vecu zīdaiņu, mazbērnu un bērnu ar cistisko fibrozi (CF) ārstēšanai monoterapijā, kuru ķermeņa masa ir no 3 kg līdz mazāka par 25 kg un kuriem ir *R117H CFTR* mutācija vai viena no šādām vārtu (III klases) mutācijām *CFTR* gēnā: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vai *S549R* (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu);
- kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru cistiskās fibrozes (CF) ārstēšanai bērniem vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem, kuriem ir vismaz viena *F508del* mutācija *CFTR* gēnā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Kalydeco drīkst ordinēt tikai ārsti ar pieredzi cistiskās fibrozes ārstēšanā. Ja pacienta genotips nav zināms, pirms ārstēšanas sākuma jāizmanto precīza un apstiprināta genotipēšanas metode, lai apstiprinātu norādītas mutācijas esamību vismaz vienā *CFTR* gēna alēlē (skatīt 4.1. apakšpunktu). *R117H* mutāciju poli-T varianta fāze jānosaka saskaņā ar vietējiem klīniskajiem ieteikumiem.

#### Devas

Ieteikumi par devām ir sniegti 1. tabulā.

#### 1. tabula. Ieteikumi par devām

Vecums	Ķermeņa masa	Rīta deva	Vakara deva
<b>Ivakaftora lietošana monoterapijā</b>			
No 1 mēneša līdz nepilniem 2 mēnešiem	≥ 3 kg	Viena ivakaftora 13,4 mg granulu paciņa	Nav vakara devas
No 2 mēnešiem līdz nepilniem 4 mēnešiem	≥ 3 kg	Viena ivakaftora 13,4 mg granulu paciņa	Viena ivakaftora 13,4 mg granulu paciņa
No 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem	≥ 5 kg	Viena ivakaftora 25 mg granulu paciņa	Viena ivakaftora 25 mg granulu paciņa
6 mēnešus veci un vecāki	No ≥ 5 kg līdz < 7 kg	Viena ivakaftora 25 mg granulu paciņa	Viena ivakaftora 25 mg granulu paciņa
	No ≥ 7 kg līdz < 14 kg	Viena ivakaftora 50 mg granulu paciņa	Viena ivakaftora 50 mg granulu paciņa
	No ≥ 14 kg līdz < 25 kg	Viena ivakaftora 75 mg granulu paciņa	Viena ivakaftora 75 mg granulu paciņa
	≥ 25 kg	Plašāku informāciju skatīt Kalydeco tablešu aprakstā	
<b>Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru</b>			
No 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem	No 10 kg līdz < 14 kg	Viena ivakaftora 60 mg/tezakaftora 40 mg/eleksakaftora 80 mg granulu paciņa	Viena ivakaftora 59,5 mg granulu paciņa

	≥ 14 kg	Viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg granulu paciņa	Viena ivakaftora 75 mg granulu paciņa
--	---------	--	---------------------------------------

Rīta un vakara deva jālieto ar aptuveni 12 stundu starplaiku kopā ar taukus saturošu pārtiku (skatīt “Lietošanas veids”).

#### *Izlaista deva*

Ja kopš izlaistās rīta vai vakara devas laika pagājušas ne vairāk kā 6 stundas, pacientam jāiesaka izlaisto devu lietot iespējami drīz un pēc tam nākamo devu lietot parastajā iepļānotajā laikā. Ja no ierastā devas lietošanas laika pagājis vairāk par 6 stundām, tad pacientam jāiesaka nogaidīt līdz nākamajai iepļānotājai devai.

Pacientiem, kuri lieto Kalydeco kombinētā režīmā, jāiesaka vienlaicīgi nelietot vairāk par vienu jebkuru zāļu devu.

#### *Lietošana vienlaicīgi ar CYP3A inhibitoriem*

Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, ivakaftora deva jāpielāgo, kā norādīts 2. tabulā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

#### **2. tabula. Ieteicamā deva, lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem**

Vecums/ ķermeņa masa	Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori	Spēcīgi CYP3A inhibitori
<b>Ivakaftors monoterapijā</b>		
No 1 mēneša līdz nepilniem 6 mēnešiem	<b>Lietošana nav ieteicama.</b>	<b>Lietošana nav ieteicama.</b>
6 mēnešus veci un vecāki, no ≥5 kg līdz <7 kg	Viena ivakaftora 25 mg granulu paciņa vienreiz dienā. Nav ivakaftora vakara devas.	Viena ivakaftora 25 mg granulu paciņa divreiz nedēļā. Nav ivakaftora vakara devas.
6 mēnešus veci un vecāki, no ≥7 kg līdz <14 kg	Viena ivakaftora 50 mg granulu paciņa vienreiz dienā. Nav ivakaftora vakara devas.	Viena ivakaftora 50 mg granulu paciņa divreiz nedēļā. Nav ivakaftora vakara devas.
6 mēnešus veci un vecāki, no ≥14 kg līdz <25 kg	Viena ivakaftora 75 mg granulu paciņa vienreiz dienā. Nav ivakaftora vakara devas.	Viena ivakaftora 75 mg granulu paciņa divreiz nedēļā. Nav ivakaftora vakara devas.



Vecums/ ķermeņa masa	Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori	Spēcīgi CYP3A inhibitori
<b>Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru</b>		
No 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem, no 10 kg līdz < 14 kg	Pārmaiņus katru dienu: <ul style="list-style-type: none"> <li>no rīta viena ivakaftora 60 mg/tezakaftora 40 mg/eleksakaftora 80 mg granulu paciņa pirmajā dienā;</li> <li>no rīta viena ivakaftora 59,5 mg granulu paciņa nākamajā dienā.</li> </ul> Nav ivakaftora vakara devas.	Viena ivakaftora 60 mg/tezakaftora 40 mg/eleksakaftora 80 mg granulu paciņa divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku.  Nav ivakaftora vakara devas.
No 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem, ≥ 14 kg	Pārmaiņus katru dienu: <ul style="list-style-type: none"> <li>no rīta viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg granulu paciņa pirmajā dienā;</li> <li>no rīta viena ivakaftora 75 mg granulu paciņa nākamajā dienā.</li> </ul> Nav ivakaftora vakara devas.	Viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg granulu paciņa divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku.  Nav ivakaftora vakara devas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devu pielāgot nav nepieciešams. Ieteicams ievērot piesardzību pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par vai vienāds ar 30 ml/min) vai ar terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

6 mēnešus veciem un vecākiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) devu pielāgot nav nepieciešams. Ārstēšana ar ivakaftoru nav ieteicama pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 6 mēnešiem ar jebkādas pakāpes aknu darbības traucējumiem.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ivakaftora deva jāpielāgo, kā norādīts 3. tabulā (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

**3. tabula. Ieteicamā deva pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem**

Vecums/ ķermeņa masa	Vidēji smagi traucējumi (B klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)	Smagi traucējumi (C klase pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)
<b>Ivakaftors monoterapijā</b>		
No 1 mēneša līdz nepilniem 6 mēnešiem	<b>Lietošana nav ieteicama.</b>	<b>Lietošana nav ieteicama.</b>
6 mēnešus veci un vecāki, no $\geq 5$ kg līdz $< 7$ kg	Viena ivakaftora 25 mg granulu paciņa vienreiz dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	<b>Lietošana nav ieteicama</b> , izņemot, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.  Ja tiek lietots, lieto vienu ivakaftora 25 mg granulu paciņu ik pārdienas, atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai.  Nav ivakaftora vakara devas.
6 mēnešus veci un vecāki, no $\geq 7$ kg līdz $< 14$ kg	Viena ivakaftora 50 mg granulu paciņa vienreiz dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	<b>Lietošana nav ieteicama</b> , izņemot, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.  Ja tiek lietots, lieto vienu ivakaftora 50 mg granulu paciņu ik pārdienas, atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai.  Nav ivakaftora vakara devas.
6 mēnešus veci un vecāki, no $\geq 14$ kg līdz $< 25$ kg	Viena ivakaftora 75 mg granulu paciņa vienreiz dienā.  Nav ivakaftora vakara devas.	<b>Lietošana nav ieteicama</b> , izņemot, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.  Ja tiek lietots, lieto vienu ivakaftora 75 mg granulu paciņu ik pārdienas, atbilstoši klīniskajai reakcijai un panesībai.  Nav ivakaftora vakara devas.
<b>Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru</b>		
No 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem, no 10 kg līdz $< 14$ kg	<b>Lietošana nav ieteicama</b> , izņemot, ja ieguvumi pārsniedz riskus.  Ja tiek lietots, deva jāpielāgo šādi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.-3. diena: viena ivakaftora 60 mg/tezakaftora 40 mg/eleksakaftora 80 mg granulu paciņa katru dienu;</li> <li>• 4. diena: nav devas;</li> <li>• 5.-6. diena: viena ivakaftora 60 mg/tezakaftora 40 mg/eleksakaftora 80 mg granulu paciņa katru dienu;</li> <li>• 7. diena: nav devas;</li> </ul> Katru nedēļu atkārtojiet iepriekš norādīto dozēšanas režīmu.  Nav ivakaftora vakara devas.	Nedrīkst lietot.

<p>No 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem, <math>\geq 14</math> kg</p>	<p><b>Lietošana nav ieteicama</b>, izņemot, ja paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus.</p> <p>Ja tiek lietots, deva jāpielāgo šādi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.-3. diena: viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg granulu paciņa katru dienu;</li> <li>• 4. diena: nav devas;</li> <li>• 5.-6. diena: viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg granulu paciņa katru dienu;</li> <li>• 7. diena: nav devas;</li> </ul> <p>Katru nedēļu atkārtojiet iepriekš norādīto dozēšanas režīmu.</p> <p>Nav ivakaftora vakara devas.</p>	<p>Nedrīkst lietot.</p>
---	---	-------------------------

### Pediatriskā populācija

Ivakaftora drošums un efektivitāte monoterapijā nav pierādīta, lietojot to bērniem vecumā līdz nepilnam 1 mēnesim, vai bērniem vecumā līdz nepilniem 6 mēnešiem, kuri dzimuši priekšlaicīgi (līdz 37 grūtniecības nedēļai), ne arī lietojot kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru bērniem vecumā līdz 2 gadiem. Dati nav pieejami.

Dati par pacientiem vecumā līdz nepilniem 6 gadiem, kuriem ir *R117H* mutācija *CFTR* gēnā, ir ierobežoti. Pieejamie dati par 6 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Katra granulu paciņa jāsamaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīkstas pārtikas vai šķidruma, kas viss nekavējoties jānorij. Ēdienam vai šķidrumam jābūt istabas temperatūrā vai vēsākam. Ja maisījumu nenorij uzreiz, pierādīts, ka stabils tas saglabājas vienu stundu, tātad šajā periodā tas ir jānorij. Tieši pirms vai tūlīt pēc devas norīšanas jāēd taukus saturošs ēdiens vai uzkoda.

Ārstēšanās laikā jāizvairās no pārtikas vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pētījumos 770-102, 770-103, 770-111 un 770-108 tika iekļauti tikai pacienti ar CF, kam *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vai *S549R* vārtu (III klases), vai *G970R* mutācija bija vismaz vienā *CFTR* gēna alēlē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Mazāk pierādījumu par ivakaftora pozitīvo iedarbību iegūts par pacientiem ar *R117H-7T* mutāciju saistībā ar mazāk smagu slimības pakāpi pētījumā 770-110 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pētījumā 770-111 tika iekļauti četri pacienti ar *G970R* mutāciju. Trim no četriem pacientiem hlorīda līmeņa sviedros testa rezultāti mainījās par  $< 5$  mmol/l, un šajā grupā pēc terapijas 8 nedēļām netika novērots klīniski būtisks FEV<sub>1</sub> uzlabojums. Klīnisko efektivitāti pacientiem ar *CFTR* gēna *G970R* mutāciju nebija iespējams noteikt (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Efektivitātes rezultāti 2. fāzes pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar CF, kuri ir homozigotiski *F508del* mutācijai *CFTR* gēnā, 16 nedēļu ilgā ārstēšanā ar ivakaftoru neuzrādīja statistiski nozīmīgu FEV<sub>1</sub> atšķirību, salīdzinot ar placebo (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc ivakaftors monoterapijā nav ieteicams šiem pacientiem.

### Transamināžu līmeņa paaugstināšanās un aknu bojājumi

Pacientiem ar cirozi un portālo hipertensiju, saņemot ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, ziņots par aknu mazspēju, kas noveda pie transplantācijas. Šīs zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar jau esošu progresējošu aknu slimību (piemēram, cirozi, portālo hipertensiju) un tikai tad, ja paredzams, ka ieguvumi atsvērs riskus. Lietojot zāles šādiem pacientiem, viņi pēc ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Mērena transamināžu (alanīna transamināze [AlAT] vai aspartāta transamināze [AsAT]) līmeņu paaugstināšanās CF slimniekiem ir bieži sastopama. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās novērota dažiem pacientiem, kuri ārstēti ar ivakaftoru monoterapijā un kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru. Pacientiem, kuri lieto ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, šī paaugstināšanās dažkārt ir saistīta ar vienlaicīgu kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Tāpēc visiem pacientiem pirms ivakaftora terapijas sākšanas, ik pēc 3 mēnešiem pirmajā ārstēšanas gadā un pēc tam ik pēc gada ir ieteicams novērtēt transamināžu (AlAT un AsAT) un kopējā bilirubīna līmeni. Visiem pacientiem ar aknu slimību vai transamināžu līmeņa paaugstināšanos anamnēzē jāapsver biežāka aknu funkciju testu kontrole. Ja nozīmīgi paaugstinās transamināžu līmenis (piemēram, pacientiem, kam AlAT vai AsAT  $> 5 \times$  pārsniedz augšējo normālā līmeņa robežvērtību [*upper limit of normal* – ULN] vai arī AlAT vai AsAT  $> 3 \times$  ULN un bilirubīna līmenis  $> 2 \times$  ULN), devu lietošana jāpārtrauc un līdz brīdim, kad patoloģiskais stāvoklis normalizējas, rūpīgi jāseko laboratorisko analīžu rādītājiem. Pēc transamināžu paaugstinātā līmeņa normalizēšanās jāapsver ieguvumi un riski no zāļu lietošanas atsākšanas (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Ivakaftora lietošana monoterapijā pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 6 mēnešiem ar jebkādas pakāpes aknu darbības traucējumiem nav ieteicama. Ivakaftora lietošana monoterapijā pacientiem vecumā no 6 mēnešiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 25 kg un kuriem ir smagi aknu darbības traucējumi, nav ieteicama, izņemot, ja sagaidāmie ieguvumi pārsniedz riskus. Pacientus ar smagiem aknu darbības traucējumiem nedrīkst ārstēt ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru (skatīt 3. tabulu 4.2. apakšpunktā un 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ivakaftora lietošana kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru nav ieteicama. Ārstēšana apsverama vienīgi tad, ja ir skaidra medicīniska nepieciešamība un paredzams, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Ja zāles lieto, tās jālieto piesardzīgi samazinātā devā (skatīt 3. tabulu 4.2. apakšpunktā un 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

### Depresija

Ir ziņots par depresiju (ieskaitot domām par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumu) pacientiem, kuri saņēma ivakaftoru, galvenokārt kombinētā režīmā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, kas parasti rodas trīs mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas un pacientiem ar psihiskiem traucējumiem anamnēzē. Dažos gadījumos tika ziņots par simptomu uzlabošanos pēc devas samazināšanas vai ārstēšanas pārtraukšanas. Pacienti (un aprūpētāji) ir jābrīdina, ka ir nepieciešams novērot, vai nerodas

nomākts garastāvoklis, domas par pašnāvību vai neparastas izmaiņas uzvedībā, un ka šo simptomu rašanās gadījumā ir nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība.

### Nieru darbības traucējumi

Ieteicams ievērot piesardzību, ja ivakaftoru lieto pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai ar terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

### Pacienti pēc orgānu transplantācijas

Ivakaftora lietošana nav pēfīta pacientiem ar CF, kam veikta orgānu transplantācija. Tāpēc pacientiem, kam veikta transplantācija, to lietot nav ieteicams. Informāciju par mijiedarbību ar ciklosporīnu vai takrolimu skatīt 4.5. apakšpunktā.

### Izsitumu notikumi

Izsitumu notikumi, lietojot ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, biežāk bija sievietēm nekā vīriešiem, īpaši sievietēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus. Nevar izslēgt hormonālās kontracepcijas līdzekļu nozīmi izsitumu sastopamībā. Pacientēm, kuras lieto hormonālās kontracepcijas līdzekļus un kurām attīstās izsitumi, jāapsver ārstēšanas ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru un hormonālās kontracepcijas līdzekļiem pārtraukšana. Pēc izsitumu izzušanas jāapsver, vai ivakaftora kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru lietošanas atsākšana bez hormonālās kontracepcijas līdzekļiem ir piemērota. Ja izsitumi nerodas atkārtoti, var apsvērt hormonālās kontracepcijas līdzekļu lietošanas atsākšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Mijiedarbība ar zālēm

#### *CYP3A induktori*

Ivakaftora iedarbību nozīmīgi pavājina vienlaicīgi lietoti CYP3A induktori, kuru dēļ ivakaftora efektivitāte var pavājināties, tāpēc vienlaicīgi lietot ivakaftoru un spēcīgus CYP3A induktorus nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### *CYP3A inhibitori*

Vienlaicīgi lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, ivakaftora iedarbība pastiprinās. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, ivakaftora deva ir jāpielāgo (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā un 4.5. apakšpunktu). Ivakaftora lietošana monoterapijā, lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 6 mēnešiem nav ieteicama.

### Pediatriskā populācija

Pediatriskajiem pacientiem, kuri ārstēti ar ivakaftoru un ivakaftoru saturošiem režīmiem, ir ziņots par iegūta lēcu apduļķojuma/kataraktas gadījumiem, kas neietekmēja redzi. Lai gan dažos gadījumos konstatēti citi riska faktori (piemēram, kortikosteroīdu lietošana un starojuma ietekme), nevar izslēgt iespējamu risku, kas attiecināms uz ārstēšanu ar ivakaftoru. Pediatriskajiem pacientiem, kurus sāk ārstēt ar ivakaftoru, ieteicams veikt oftalmoloģiskos izmeklējumus gan sākuma posmā, gan apsekošanas posmā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

#### Laktoze

Zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā paciņā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Ivakaftors ir CYP3A4 un CYP3A5 substrāts. Tas ir vājš CYP3A un P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors un potenciāls CYP2C9 inhibitors. Pētījumi *in vitro* liecina, ka ivakaftors nav P-gp substrāts.

#### Zāles, kas ietekmē ivakaftora farmakokinētiku

##### *CYP3A induktori*

Ivakaftora vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu, spēcīgu CYP3A induktoru, samazināja ivakaftora iedarbību (AUC) par 89 %, bet hidroksimetilivakaftora (M1) iedarbību samazināja mazākā mērā nekā ivakaftora iedarbību. Vienlaicīgi lietot ivakaftoru un spēcīgus CYP3A induktorus, piemēram, rifampicīnu, rifabufīnu, fenobarbitālu, karbamazepīnu, fenitoīnu un asinszāli (*Hypericum perforatum*), nav ieteicams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana nav ieteicama, ja ivakaftoru lieto kopā ar vidēji spēcīgiem vai vājiem CYP3A induktoriem.

##### *CYP3A inhibitori*

Ivakaftors ir jutīgs CYP3A substrāts. Ketokonazola, spēcīga CYP3A inhibitora, vienlaicīga lietošana ivakaftora iedarbību (mērīta kā laukums zem līknes (*area under the curve* – AUC)) pastiprināja 8,5 reizes, bet M1 iedarbību pastiprināja mazākā mērā nekā ivakaftora iedarbību. Flukonazola, vidēji spēcīga CYP3A inhibitora, vienlaicīga lietošana ivakaftora iedarbību pastiprināja trīskārtīgi, bet M1 iedarbību pastiprināja mazākā mērā nekā ivakaftora iedarbību. Pacienti, kuri vienlaicīgi lieto spēcīgus CYP3A inhibitorus, piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, posakonazolu, vorikonazolu, telitromicīnu un klaritromicīnu, kā arī vienlaicīgi lietojot vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, piemēram, flukonazolu, eritromicīnu un verapamilu, ivakaftora devu ieteicams samazināt. Ārstēšana ar ivakaftora monoterapiju nav ieteicama, ja to lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz mazāk par 6 mēnešiem (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā un 4.4. apakšpunktu).

Ivakaftora lietošana kopā ar greipfrūtu sulu, kas satur vienu vai vairākas sastāvdaļas, kuras mēreni nomāc CYP3A, var pastiprināt ivakaftora iedarbību. Ārstēšanas ar ivakaftoru laikā jāizvairās no pārtikas produktiem vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### *Ivakaftora potenciāls mijiedarboties ar transportieriem*

Pētījumi *in vitro* liecina, ka ivakaftors nav OATP1B1 vai OATP1B3 substrāts. Ivakaftors un tā metabolīti ir BCRP substrāti *in vitro*. Augstās iekšējās caurlaidības dēļ un nelielās iespējamības dēļ izdalīties nešķeltiem nav paredzams, ka BCRP inhibitoru vienlaicīga lietošana mainīs ivakaftora un M1-IVA iedarbību, tāpat nav sagaidāms, ka iespējamās izmaiņas M6-IVA iedarbībā būs klīniski nozīmīgas.

##### *Ciprofloksacīns*

Ciprofloksacīna vienlaicīga lietošana ar ivakaftoru neietekmēja ivakaftora iedarbību. Devas pielāgošana nav nepieciešama, ja ivakaftoru lieto vienlaicīgi ar ciprofloksacīnu.

## Zāles, ko ietekmē ivakaftors

Ivakaftora lietošana var pastiprināt zāļu, kas ir jutīgi CYP2C9 un/vai P-gp, un/vai CYP3A substrāti, sistēmisko iedarbību, papildzinot un pastiprinot to terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības.

### *CYP2C9 substrāti*

Ivakaftors var inhibēt CYP2C9. Tāpēc, vienlaicīgi lietojot varfarīnu un ivakaftoru, ieteicams kontrolēt starptautisko normalizēto koeficientu (*international normalised ratio*, INR). Citas zāles, kuru iedarbība var pastiprināties, ir, piemēram, glimepirīds un glipizīds; šīs zāles jālieto piesardzīgi.

### *Digoksīns un citi P-gp substrāti*

Digoksīna, jutīga P-gp substrāta, vienlaicīga lietošana digoksīna iedarbību pastiprināja 1,3 reizes, kas ir saistīts ar vāju ivakaftora izraisītu P-gp nomākumu. Ivakaftora lietošana var pastiprināt zāļu, kas ir jutīgi P-gp substrāti, sistēmisko iedarbību, papildzinot un pastiprinot to terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Kalydeco lietojot vienlaicīgi ar digoksīnu vai citiem P-gp substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, ciklosporīnu, everolīmu, sirolīmu vai takrolīmu, ieteicama piesardzība un attiecīga novērošana.

### *CYP3A substrāti*

Midazolāma, jutīga CYP3A substrāta, vienlaicīga (iekšķīga) lietošana midazolāma iedarbību pastiprināja 1,5 reizes, kas ir saistīts ar vāju ivakaftora izraisītu CYP3A nomākumu. CYP3A substrātu, piemēram, midazolāma, alprazolāma, diazepāma vai triazolāma, deva nav jāpielāgo, ja šos substrātus lieto vienlaicīgi ar ivakaftoru.

### *Hormonālās kontracepcijas līdzekļi*

Ir pētīta ivakaftora lietošana kopā ar iekšķīgi lietojamiem estrogēna/progesterona kontracepcijas līdzekļiem; būtisku ietekmi uz to iedarbību nekonstatēja. Tāpēc iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu deva nav jāpielāgo.

## Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par ivakaftora lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi, saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no ivakaftora lietošanas grūtniecības laikā.

### Barošana ar krūti

Ierobežoti dati liecina, ka ivakaftors izdalās cilvēka pienā. Tādējādi nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar ivakaftoru jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

### Fertilitāte

Dati par ivakaftora ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Ivakaftors ietekmēja fertilitāti žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ivakaftors maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc ivakaftora lietošanas var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu), tāpēc pacientiem, kam rodas reibonis, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav mazinājušies.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir galvassāpes (23,9 %), orofaringeālas sāpes (22,0 %), augšējo elpceļu infekcija (22,0 %), aizlikts deguns (20,2 %), sāpes vēderā (15,6 %), nazofaringīts (14,7 %), caureja (12,8 %), reibonis (9,2 %), izsitumi (12,8 %) un baktērijas krēpu uzņēmumā (12,8 %). Transamināžu līmeņa paaugstināšanos novēroja 12,8 % ar ivakaftoru ārstēto pacientu, salīdzinot ar 11,5 % placebo saņēmušo pacientu.

Pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija aizlikts deguns (26,5 %), augšējo elpceļu infekcija (23,5 %), transamināžu līmeņa paaugstināšanās (14,7 %), izsitumi (11,8 %) un baktērijas krēpu uzņēmumā (11,8 %).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības bija sāpes vēderā (0,9 %) un transamināžu līmeņa paaugstināšanās (1,8 %) pacientiem, kuri saņēma ivakaftoru, savukārt par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, piemēram, izsitumiem, ziņoja 1,5 % pacientu vecumā no 12 gadiem, kuri tika ārstēti kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas pēc ivakaftora lietošanas novērotas klīniskajos pētījumos (placebo kontrolētos un nekontrolētos pētījumos), kur ivakaftora iedarbība ilga no 16 nedēļām līdz 144 nedēļām. Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā.



#### 4. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija	ļoti bieži
	Nazofaringīts	ļoti bieži
	Gripa*	bieži
	Rinīts	bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija*	bieži
Psihiskie traucējumi	Depresija	nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	ļoti bieži
	Reibonis	ļoti bieži
Ausu un labirinta bojājumi	Sāpes ausī	bieži
	Nepatīkama sajūta ausī	bieži
	Troksnis ausī	bieži
	Bungādiņas hiperēmija	bieži
	Vestibulāri traucējumi	bieži
	Aizlikta auss	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes	ļoti bieži
	Aizlikts deguns	ļoti bieži
	Patoloģiska elpošana*	bieži
	Rinoreja*	bieži
	Aizlikti sinusi	bieži
	Faringeāla eritēma	bieži
	Sēkšana*	retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā	ļoti bieži
	Caureja	ļoti bieži
	Sāpes vēdera augšdaļā*	bieži
	Flatulence*	bieži
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	ļoti bieži
	Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās*	ļoti bieži
	Aspartāminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās*	bieži
	Aknu bojājumi†	nav zināms
	Kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās†	nav zināms
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	ļoti bieži
	Akne*	bieži
	Nieze*	bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Veidojumi krūšu dziedzeros	bieži
	Krūšu dziedzeru iekaisums	retāk
	Ginekomastija	retāk
	Krūšu galu izmaiņas	retāk
	Sāpes krūšu galos	retāk
Izmeklējumi	Baktērijas krēpu uzsējumā	ļoti bieži
	Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs*	bieži
	Asinsspiediena paaugstināšanās*	retāk

\* Nevēlamā blakusparādība un biežums ziņots klīniskajos pētījumos ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru.

† Aknu bojājumi (AlAT, AsAT un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās), par kuriem ziņots pēcreģistrācijas periodā, lietojot ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru. Tie ietvēra arī aknu mazspēju, kas noveda pie transplantācijas pacientam ar jau esošu cirozi un portālo hipertensiju. Biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Transamināžu līmeņa paaugstināšanās*

48 nedēļas ilgā placebo kontrolētā pētījumos 770-102 un 770-103 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa  $> 8$ ,  $> 5$  vai  $> 3 \times$  ULN sastopamība bija attiecīgi 3,7 %, 3,7 % un 8,3 % ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem un 1,0 %, 1,9 % un 8,7 % placebo saņēmušajiem pacientiem. Divi pacienti – viens placebo grupā un viens ivakaftora grupā – pastāvīgi pārtrauca terapiju paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ, abiem tas bija  $> 8 \times$  ULN. Nevienam ar ivakaftoru ārstētam pacientam transamināzes līmenis nepaaugstinājās  $> 3 \times$  ULN saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu  $> 1,5 \times$  ULN. Ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem paaugstinātais transamināžu līmenis (līdz  $5 \times$  ULN) izzuda, nepārtraucot terapiju. Lielākajai daļai pacientu ar paaugstinātu transamināžu līmeni  $> 5 \times$  ULN ivakaftora lietošana tika pārtraukta. Visos gadījumos, kad paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ ivakaftora lietošana tika pārtraukta un pēc tam atsākta, to varēja atsākt sekmīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos (līdz 24 nedēļām) par tezakaftoru/ivakaftoru maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa  $> 8$ ,  $> 5$  vai  $> 3 \times$  ULN sastopamība bija 0,2 %, 1,0 % un 3,4 % ar tezakaftoru/ivakaftoru ārstētajiem pacientiem un 0,4 %, 1,0 % un 3,4 % ar placebo ārstētajiem pacientiem. Viens pacients (0,2 %) aktīvo zāļu grupā un 2 pacienti (0,4 %) placebo grupā pastāvīgi pārtrauca ārstēšanos paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ. Nevienam ar tezakaftoru/ivakaftoru ārstētajam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās  $> 3 \times$  ULN saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu  $> 2 \times$  ULN.

24 nedēļas ilgajā placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā par ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru šie rādītāji bija 1,5 %, 2,5 % un 7,9 % ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētajiem pacientiem un 1,0 %, 1,5 % un 5,5 % placebo saņēmušajiem pacientiem. Nevēlamo blakusparādību – transamināžu līmeņa paaugstināšanās – sastopamība bija 10,9% ar ivakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētajiem pacientiem un 4,0% placebo saņēmušajiem pacientiem.

Pēcreģistrācijas periodā, lietojot ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, ziņots par ārstēšanas pārtraukšanas gadījumiem paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Izsitumu notikumi*

Pētījumā 445-102 izsitumu notikumu sastopamība (piemēram, izsitumi, niezoši izsitumi) bija 10,9% ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētiem pacientiem un 6,5% ar placebo ārstētajiem pacientiem. Izsitumu notikumi parasti bija viegli vai vidēji smagi. Izsitumu notikumu sastopamība pēc pacientu dzimuma bija 5,8% vīriešiem un 16,3% sievietēm ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētiem pacientiem un 4,8% vīriešiem un 8,3% sievietēm ar placebo ārstētiem pacientiem. Ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētiem pacientiem izsitumu notikumu sastopamības biežums bija 20,5% sievietēm, kuras lietoja hormonālos kontracepcijas līdzekļus, un 13,6% sievietēm, kuras nelietoja hormonālos kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās*

Pētījumā 445-102 maksimālā kreatīnfosfokināzes līmeņa  $> 5 \times$  ULN sastopamība bija 10,4% ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētiem pacientiem un 5,0% ar placebo ārstētiem pacientiem. Novērotā kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās parasti bija pārejoša un bez simptomiem, un daudzos gadījumos pirms tam bija fiziskas aktivitātes. Neviens ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētais pacients nepārtrauca ārstēšanos kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās dēļ.

## Asinsspiediena paaugstināšanās

Pētījumā 445-102 vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena maksimālā paaugstināšanās salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi 3,5 mmHg un 1,9 mmHg ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētiem pacientiem (sākumstāvoklis: 113 mmHg sistoliskais un 69 mmHg diastoliskais) un attiecīgi 0,9 mmHg un 0,5 mmHg ar placebo ārstētiem pacientiem (sākumstāvoklis: 114 mmHg sistoliskais un 70 mmHg diastoliskais).

Pacientu procentuālā daļa, kam vismaz divos gadījumos sistoliskais asinsspiediens bija > 140 mmHg vai diastoliskais asinsspiediens > 90 mmHg, bija attiecīgi 5,0% un 3,0% ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar attiecīgi 3,5% un 3,5% ar placebo ārstētiem pacientiem.

### Pediatriskā populācija

#### *Ivakaftors monoterapijā*

Dati par ivakaftora drošumu pēc 24 nedēļu ilgas lietošanas tika izvērtēti 43 pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 24 mēnešiem (7 no tiem vecumā līdz nepilniem 4 mēnešiem), 34 pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem, 61 pacientam vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem un 94 pacientiem vecumā no 12 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem.

Drošuma profils pediatrikajiem pacientiem vecumā no 4 mēnešiem lielākoties ir līdzīgs, tas ir līdzīgs arī pieaugušo pacientu drošuma profilam.

Transamināžu līmeņa (AlAT vai AsAT) paaugstināšanās sastopamības biežums, ko novēroja pētījumos 770-103, 770-111 un 770-110 (pacienti vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem), pētījumā 770-108 (pacienti vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem) un pētījumā 770-124 (pacienti vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 24 mēnešiem), raksturots 5. tabulā. Placebo kontrolētajos pētījumos transamināžu līmeņa paaugstināšanās sastopamības biežums ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem (15,0 %) un placebo saņēmušajiem pacientiem (14,6 %) bija līdzīgs. Pediatrikajiem pacientiem maksimālais LFT paaugstinājums parasti bija lielāks nekā vecākiem pacientiem. Visās pacientu grupās maksimālais LFT paaugstinājums pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas atgriezās sākumstāvokļa līmenī, un gandrīz visos gadījumos, kad devu lietošana tika pārtraukta paaugstinātā transamināžu līmeņa dēļ un pēc tam atsākta, ivakaftora lietošanu varēja sekmīgi atsākt (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tika novēroti gadījumi, kas liecināja par blakusparādības atjaunošanos, atsākot zāļu lietošanu.

Pētījumā 770-108 ivakaftora lietošanu pastāvīgi pārtrauca viens pacients. Pētījumā 770-124 pacientu grupā vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 4 mēnešiem 1 mēnesi vecam (14,3%) pacientam transamināžu līmenis bija AlAT > 8 × ULN un AsAT no > 3 līdz ≤ 5 × ULN, kā rezultātā ivakaftora terapija tika pārtraukta (informāciju par paaugstināta transamināžu līmeņa kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā).

#### **5. tabula. Transamināžu līmeņa paaugstināšanās ar ivakaftoru monoterapijā ārstētiem pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz < 12 gadiem**

	n	% pacientu > 3 × ULN	% pacientu > 5 × ULN	% pacientu > 8 × ULN
No 6 līdz < 12 gadiem	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
No 2 līdz < 6 gadiem	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
No 12 līdz < 24 mēnešiem	18	27,8% (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
No 1 līdz < 12 mēnešiem	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

### *Ivakaftors kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru*

Tezakaftora/ivakaftora lietošanas kombinācijā ar ivakaftoru drošumu novērtēja 124 pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem. Tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg un ivakaftora 150 mg deva nav pētīta klīniskajos pētījumos bērniem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem, kuru ķermeņa masa ir no 30 līdz < 40 kg.

Drošuma profils bērniem un pusaudžiem parasti ir līdzīgs, un tas ir līdzīgs arī pieaugušajiem pacientiem.

24 nedēļu ilgā atklātā 3. fāzes pētījumā pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem (pētījums 661-113, B daļa, n = 70) maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 × ULN sastopamība bija attiecīgi 1,4%, 4,3% un 10,0%. Nevienam ar tezakaftoru/ivakaftoru ārstētam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās > 3 × ULN saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu > 2 × ULN, un neviens nepārtrauca ārstēšanu ar tezakaftoru/ivakaftoru paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ. Viens pacients pārtrauca ārstēšanu paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ un pēc tam sekmīgi atsāka ārstēšanu ar tezakaftoru/ivakaftoru (informāciju par paaugstināta transamināžu līmeņa kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā).

### *Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru*

Drošuma dati par ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru kombinācijā ar ivakaftoru pētījumos 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 un 445-111 tika izvērtēti 228 pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 18 gadiem. Drošuma profils pediatriskajiem un pieaugušajiem pacientiem parasti ir līdzīgs.

Pētījuma 445-106 laikā pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 × ULN sastopamība bija attiecīgi 0,0%, 1,5% un 10,6%. Nevienam ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās > 3 × ULN saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīna līmeni > 2 × ULN un neviens nepārtrauca ārstēšanu transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījuma 445-111 laikā pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 × ULN sastopamība bija attiecīgi 1,3%, 2,7% un 8,0%. Nevienam ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru ārstētam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās > 3 × ULN saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīna līmeni > 2 × ULN un neviens nepārtrauca ārstēšanu transamināžu līmeņa paaugstināšanās dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Izsitumi*

Pētījumā 445-111, kurā piedalījās pacienti vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem, 15 (20,0%) slimniekiem bija vismaz 1 izsituma notikums, 4 (9,8%) sievietēm un 11 (32,4%) vīriešiem.

### *Lēcas apduļķošanās*

Vienam pacientam bija nevēlams lēcas apduļķošanās notikums.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Specifisks antidots pret ivakaftora pārdozēšanu nav pieejams. Pārdozēšanas ārstēšanā ietilpst vispārēji balstterapijas pasākumi, tostarp pacienta organisma stāvokļa galveno rādītāju kontrole, aknu funkciju testi un klīniskā stāvokļa novērošana.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi līdzekļi elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai, ATĶ kods: R07AX02

#### Darbības mehānisms

Ivakaftors ir CFTR proteīna pastiprinātājs, t. i., *in vitro* ivakaftors palielina CFTR kanāla vārtus, tādējādi uzlabojot hlorīda transportu norādītajās vārtu mutācijās (kā norādīts 4.1. apakšpunktā) ar samazinātu atvērta kanāla varbūtību salīdzinājumā ar normālu CFTR. Ivakaftors pastiprina arī *R117H*-CFTR atvērta kanāla varbūtību, kuram ir gan niecīga atvērta kanāla varbūtība (vārti), gan samazināta kanāla pašreizējā amplitūda (vadītspēja). *G970R* mutācija izraisa splaisinga defektu, rezultātā šūnu virsmā ir maz vai nav nemaz CFTR proteīna; tas var izskaidrot rezultātus, kādi pacientiem ar šo mutāciju novēroti pētījumā 770-111 (skatīt datus apakšpunkta sadaļās „Farmakodinamiskā iedarbība” un „Klīniskā efektivitāte un drošums”).

Reakcija uz zālēm *in vitro*, ko, izmantojot grauzēju šūnu membrānu fragmentus no šūnām, kas sintezē mutantas CFTR formas, novēroja lokālas viena kanāla potenciāla noteikšanas eksperimentos, ne vienmēr atbilst farmakodinamiskajai reakcijai *in vivo* (par ko liecina, piem., hlorīda līmenis sviedros) vai klīniskajam ieguvumam. Precīzs mehānisms, kā ivakaftors pastiprina normālu un dažu CFTR mutantu formu vārtu darbību, šajā sistēmā nav pilnībā noskaidrots.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

##### *Ivakaftors monoterapijā*

Pētījumos 770-102. un 770-103 pacientiem ar *G551D* mutāciju vienā CFTR gēna alēlē ivakaftora iedarbībā ātri (15 dienās), būtiski (hlorīda līmeņa sviedros vidējā izmaiņa no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai bija attiecīgi -48 mmol/l [95 % TI -51, -45] un -54 mmol/l [95 % TI -62, -47]) un ilgstoši (visas 48 nedēļas) samazinājās hlorīda koncentrācija sviedros.

Pētījuma 770-111 1. daļā pacientiem ar CFTR gēna vārtu ne-*G551D* mutāciju 8 nedēļas ilga ārstēšana ar ivakaftoru ātri (15 dienās) un būtiski izmainīja hlorīda vidējo līmeni sviedros par -49 mmol/l (95 % TI -57, -41) no pētījuma sākuma. Tomēr pacientiem ar *G970R*-CFTR mutāciju hlorīda līmeņa sviedros vidējā (SN) absolūtā izmaiņa 8. nedēļā bija -6,25 (6,55) mmol/l. 1. daļā novērotajiem līdzīgus rezultātus novēroja arī pētījuma 2. daļā. 4. nedēļas apsekošanas vizītē (4 nedēļas pēc ivakaftora lietošanas beigām) hlorīda līmeņa sviedros vidējai vērtībai katrā grupā bija tieksme tuvuoties līmenim pirms ārstēšanas.

Pētījumā 770-110 6 gadus veciem vai vecākiem pacientiem ar CF, kuriem ir *R117H* mutācija CFTR gēnā, ārstēšanas atšķirība hlorīda līmeņa sviedros vidējā izmaiņā no pētījuma sākuma terapijas 24 nedēļās bija -24 mmol/l (95 % TI -28, -20). Apakšgrupu analīzēs pēc vecuma grupas ārstēšanas atšķirība bija -21,87 mmol/l (95 % TI: -26,46, -17,28) 18 gadus veciem vai vecākiem pacientiem un -27,63 mmol/l (95 % TI: -37,16, -18,10) 6–11 gadus veciem pacientiem. Šajā pētījumā iesaistīja divus 12–17 gadus vecus pacientus.

Pētījumā 770-108 pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem ar vārtu mutāciju vismaz 1 CFTR gēna alēlē, divreiz dienā lietojot devu 50 mg vai 75 mg ivakaftora, 24. nedēļā hlorīda līmeņa sviedros vidējās vērtības absolūtās izmaiņas kopš pētījuma sākuma bija -47 mmol/l (95 % TI -58, -36).

Pētījumā 770-124 pacientiem ar CF vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 24 mēnešiem 24. nedēļā hlorīda līmeņa sviedros vidējās vērtības absolūtās izmaiņas bija -62,0 mmol/l (95 % TI: -71,6, -52,4). Rezultāti saskanēja vecuma kohortās no 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem, no 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem un no 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem.

## *Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru*

Pētījumā 445-111 pacientiem vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem ar homozigotu *F508del* mutāciju vai heterozigotu *F508del* mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju, vidējā absolūtā izmaiņa hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -57,9 mmol/l (95% TI : -61,3; -54,6).

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### *Ivakaftors monoterapijā*

#### *Pētījumi 770-102 un 770-103: pētījumi pacientiem ar CF ar G551D vārtu mutācijām*

Ivakaftora efektivitāte tika vērtēta divos 3. fāzes nejausinātos, dubultaklos, placebo kontrolētos, daudzcentru pētījumos, kuros piedalījās klīniski stabili pacienti ar CF, kam *CFTR* gēna *G551D* mutācija bija vismaz vienā alēlē un FEV<sub>1</sub> bija ≥ 40 % no paredzētā.

Abos pētījumos pacienti tika nejausināti attiecībā 1:1, lai 48 nedēļas papildus parakstītajai CF terapijai (piemēram, tobramicīnam, alfa dornāzei) ik pēc 12 stundām saņemtu 150 mg ivakaftora vai placebo kopā ar taukus saturošu uzturu. Ieelpojama hipertonska nātrija hlorīda šķīduma lietošana nebija atļauta.

Pētījumā 770-102 tika novērtēti 161 pacients no 12 gadu vecuma: 122 (75,8 %) pacientiem bija *F508del* mutācija otrajā alēlē. Pētījuma sākumā pacienti placebo grupā noteiktas zāles lietoja biežāk nekā ivakaftora grupā. Šīs zāles bija alfa dornāze (73,1 %, salīdzinot ar 65,1 %), salbutamols (53,8 %, salīdzinot ar 42,2 %), tobramicīns (44,9 %, salīdzinot ar 33,7 %) un salmeterols/flutikazons (41,0 %, salīdzinot ar 27,7 %). Pētījuma sākumā vidējais paredzētais FEV<sub>1</sub> bija 63,6 % (diapazons: no 31,6 % līdz 98,2 %), vidējais vecums bija 26 gadi (diapazons: 12–53 gadi).

Pētījumā 770-103 tika novērtēti 52 pacienti, kuri skrīninga laikā bija 6–11 gadus veci; vidējā (SN) ķermeņa masa bija 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8 %) pacientiem bija *F508del* mutācija otrajā alēlē. Pētījuma sākumā vidējais paredzētais FEV<sub>1</sub> bija 84,2 % (diapazons: no 44,0 % līdz 133,8 %), vidējais vecums bija 9 gadi (diapazons: 6–12 gadi); 8 (30,8 %) pacientiem placebo grupā un 4 (15,4 %) pacientiem ivakaftora grupā FEV<sub>1</sub> bija mazāks par 70 % no sākumā paredzētā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abos pētījumos bija vidējā absolūtā izmaiņa attiecībā pret sākumdatiem procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> visas 24 ārstēšanas nedēļas.

Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā absolūtā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai bija 10,6 procentpunkti (8,6; 12,6) pētījumā 770-102 un 12,5 procentpunkti (6,6; 18,3) pētījumā 770-103. Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā relatīvā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai bija 17,1 % (13,9; 20,2) pētījumā 770-102 un 15,8 % (8,4; 23,2) pētījumā 770-103. Vidējā FEV<sub>1</sub> (l) izmaiņa no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai bija 0,37 l ivakaftora grupā un 0,01 l placebo grupā pētījumā 770-102 un 0,30 l ivakaftora grupā un 0,07 l placebo grupā pētījumā 770-103. Abos pētījumos FEV<sub>1</sub> uzlabojumi sākās ātri (15. dienā) un ilga 48 nedēļas.

Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā absolūtā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai 12–17 gadus veciem pacientiem pētījumā 770-102 bija 11,9 procentpunkti (5,9; 17,9). Ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo grupām: vidējā absolūtā izmaiņa (95 % TI) procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> attiecībā pret sākumdatiem līdz 24. nedēļai pacientiem ar paredzēto sākuma FEV<sub>1</sub>, kas bija lielāks par 90 %, pētījumā 770-103 bija 6,9 procentpunkti (-3,8; 17,6).

Klīniski nozīmīgo sekundāro mērķa kritēriju rezultāti ir redzami 6. tabulā.

**6. tabula. Ivakaftora ietekme uz citiem efektivitātes mērķa kritērijiem pētījumos 770-102 un 770-103**

Mērķa kritērijs	Pētījums 770-102		Pētījums 770-103	
	Ārstēšanas atšķirība <sup>a</sup> (95 % TI)	P vērtība	Ārstēšanas atšķirība <sup>a</sup> (95 % TI)	P vērtība
<b>CFQ-R<sup>b</sup> elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita (punktos) vidējā absolūtā izmaiņa salīdzinājumā ar pētījuma sākumu<sup>c</sup></b>				
Līdz 24. nedēļai	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Līdz 48. nedēļai	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
<b>Relatīvs plaušu slimību saasināšanās risks</b>				
Līdz 24. nedēļai	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Līdz 48. nedēļai	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Ķermeņa masas vidējā absolūtā izmaiņa salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (kg)</b>				
24. nedēļā	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
48. nedēļā	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
<b>ĶMI vidējā absolūtā izmaiņa salīdzinājumā ar pētījuma sākumu (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
24. nedēļā	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
48. nedēļā	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
<b>Standartizēto vērtību vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar pētījuma sākumu</b>				
Ķermeņa masas standartizētā vērtība pēc vecuma normām 48. nedēļā <sup>e</sup>	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
ĶMI standartizētā vērtība pēc vecuma normām 48. nedēļā <sup>e</sup>	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

TI: ticamības intervāls; NA: nav analizēts retās blakusparādību sastopamības dēļ.

<sup>a</sup> Ārstēšanas atšķirība = ivakaftora ietekme – placebo ietekme.

<sup>b</sup> CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa ir slimībai specifisks, ar veselību saistīts dzīves kvalitātes vērtējums CF gadījumā.

<sup>c</sup> Pētījuma 770-102 dati tika apkopoti no pieaugušo/pusaudžu CFQ-R un 12–13 gadus vecu bērnu CFQ-R; pētījuma 770-103 dati tika iegūti no 6–11 gadus vecu bērnu CFQ-R.

<sup>d</sup> Laika līdz pirmajam plaušu stāvokļa pasliktinājumam riska īpatsvars.

<sup>e</sup> Individuāliem vecumā līdz 20 gadiem (CDC augšanas tabulas).

#### Pētījums 770-111: pētījums CF pacientiem ar vārtu ne-G551D mutācijām

Pētījums 770-111 bija 3. fāzes divdaļīgs nejaušināts, dubultakls, placebo kontrolēts krustenisks pētījums (1. daļa), kam sekoja 16 nedēļas ilgs atklāts pagarinājuma periods (2. daļa), lai novērtētu ivakaftora efektivitāti un drošumu CF pacientiem vecumā no 6 gadiem ar *G970R* vai vārtu ne-*G551D* mutāciju *CFTR* gēnā (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* vai *G1349D*).

1. daļā pacienti attiecībā 1:1 tika nejaušināti sadalīti, lai papildus jau parakstītajiem CF ārstēšanas veidiem 8 nedēļas reizi 12 stundās kopā ar taukus saturošu ēdienu lietotu vai nu 150 mg ivakaftora, vai placebo, bet pēc 4–8 nedēļas ilga izvadīšanas perioda viens terapijas veids tika mainīts uz otru arī 8 nedēļas ilgu. Hipertoniska sāls šķīduma inhalācijas nebija atļautas. 2. daļā visi pacienti vēl 16 nedēļas saņēma ivakaftoru, kā norādīts informācijā par 1. daļu. Nepārtrauktas ivakaftora terapijas ilgums bija 24 nedēļas pacientiem, kuri 1. daļā tika nejaušināti iedalīti placebo/ivakaftora terapijas

grupā, un 16 nedēļas pacientiem, kuri 1. daļā tika nejaušināti iedalīti ivakaftora/placebo terapijas grupā.

Tika iesaistīti trīsdesmit deviņi pacienti (vidējais vecums 23 gadi) ar sākuma FEV<sub>1</sub> ≥ 40 % no paredzētā (vidējais FEV<sub>1</sub> 78 % no paredzētā [diapazons: no 43 % līdz 119 %]). Sešdesmit diviem procentiem (24/39) no viņiem otrajā alēlē bija *F508del*-*CFTR* mutācija. 2. daļā iesaistījās pavisam 36 pacienti (18 katrā ārstēšanas grupā).

Pētījuma 770-111 1. daļā vidējais pētījuma sākumā paredzētais FEV<sub>1</sub> procentos ar placebo ārstētajiem pacientiem bija 79,3 %, bet ar ivakaftoru ārstētajiem pacientiem šis rādītājs bija 76,4 %. Vidējā vispārējā vērtība pēc pētījuma sākuma bija attiecīgi 76,0 % un 83,7 %. Paredzētā FEV<sub>1</sub> vidējā absolūtā izmaiņa procentos no pētījuma sākuma līdz 8. nedēļai (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) bija 7,5 % ivakaftora lietošanas periodā un -3,2 % placebo lietošanas periodā. Novērotā ārstēšanas atšķirība (95 % TI) starp ivakaftoru un placebo bija 10,7 % (7,3; 14,1) (*P* < 0,0001).

Ivakaftora iedarbība uz pētījuma 770-111 pacientiem kopumā (arī tādiem sekundāriem mērķa kritērijiem kā *Q*M<sub>I</sub> absolūtā izmaiņa terapijas 8. nedēļā un CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita absolūtā izmaiņa līdz 8. nedēļai) un pacientiem ar konkrētu mutāciju (hlorīda līmeņa sviedros un paredzētā FEV<sub>1</sub> absolūtā izmaiņa procentos 8. nedēļā) ir norādīta 7. tabulā. Ņemot vērā klīnisko (paredzētais FEV<sub>1</sub> procentos) un farmakodinamisko (hlorīda līmenis sviedros) reakciju uz ivakaftoru, zāļu efektivitāti pacientiem ar *G970R* mutāciju nebija iespējams noteikt.

**7. tabula. Ivakaftora iedarbība uz efektivitātes rādītājiem pacientiem kopumā un pacientiem ar specifiskām *CFTR* mutācijām**

<b>Paredzētā FEV<sub>1</sub> absolūtā izmaiņa procentos</b>	<b>QMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits</b>
<b>līdz 8. nedēļai</b>	<b>8. nedēļā</b>	<b>līdz 8. nedēļai</b>
Visi pacienti (N = 39) Tabulā norādīta ar ivakaftoru ārstēto pacientu vidējā (95 % TI) izmaiņa pret pētījuma sākumdatiem, salīdzinot ar placebo saņēmējiem:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
<b>Pacienti iedalīti pēc mutāciju veida (n)</b> Tabulā norādīta ar ivakaftoru ārstēto pacientu vidējā (minimālā, maksimālā) izmaiņa 8. nedēļā* pret pētījuma sākumdatiem:		
<b>Mutācijas (n)</b>	<b>Hlorīda līmeņa sviedros absolūtā izmaiņa (mmol/l)</b>	<b>Paredzētā FEV<sub>1</sub> absolūtā izmaiņa procentos (procentpunkti)</b>
	<b>8. nedēļā</b>	<b>8. nedēļā</b>
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> <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†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

\* Individuālo mutāciju nelielā skaita dēļ statistiskā pārbaude netika veikta.

† Viena pacienta ar *G551S* mutāciju rezultāti ar 8. nedēļā iegūtajiem datiem.

†† Analizējot hlorīda līmeņa sviedros absolūto izmaiņu, n = 3.

# Izraisa splaisinga defektu, rezultātā šūnu virsmā ir maz vai nav nemaz *CFTR* proteīna.

Pētījuma 770-111 2. daļā paredzētā FEV<sub>1</sub> vidējā (SN) absolūtā izmaiņa procentos pēc nepārtrauktas 16 nedēļu ilgās ivakaftora terapijas (1. daļā nejaušināti ivakaftora/placebo terapijas grupā iedalīti pacienti) bija 10,4 % (13,2 %). Apsekošanas vizītē 4 nedēļas pēc ivakaftora lietošanas beigām paredzētā FEV<sub>1</sub> vidējā (SN) absolūtā izmaiņa procentos salīdzinājumā ar 16. nedēļu 2. daļā bija -5,9 % (9,4 %). 1. daļā nejaušināti placebo/ivakaftora terapijas grupā iedalītajiem pacientiem pēc ārstēšanās ar



ivakaftoru 16 papildu nedēļām paredzētā FEV<sub>1</sub> vidējā (SN) izmaiņa procentos bija vēl 3,3 % (9,3 %). Apsekošanas vizītē 4 nedēļas pēc ivakaftora lietošanas beigām paredzētā FEV<sub>1</sub> vidējā (SN) absolūtā izmaiņa procentos salīdzinājumā ar 16. nedēļu 2. daļā bija -7,4 % (5,5 %).

Pētījums 770-104: pētījums CF pacientiem ar F508del mutāciju CFTR gēnā

Pētījums 770-104 (A daļa) bija 16 nedēļu ilgs, attiecībā 4:1 nejausināts, dubultakls, placebo kontrolēts, paralēlu grupu 2. fāzes pētījums par ivakaftora (150 mg ik pēc 12 stundām) lietošanu 140 pacientiem ar CF vecumā no 12 gadiem, kuri bija homozigotiski F508del mutācijai CFTR gēnā un kam FEV<sub>1</sub> bija ≥ 40 % no paredzētā.

Vidējā absolūtā izmaiņa procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) no pētījuma sākuma līdz 16. nedēļai bija 1,5 procentpunkti ivakaftora grupā un -0,2 procentpunkti placebo grupā. Novērtētā ārstēšanas atšķirība ivakaftora grupā, salīdzinot ar placebo grupu, bija 1,7 procentpunkti (95 % TI -0,6, 4,1); šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga (P = 0,15).

Pētījums 770-105: pētījuma atklātā pagarinājuma fāze

Pētījumā pacienti, kuri pētījumos 770-102 un 770-103 pabeidza ārstēšanos ar placebo, pārgāja uz ivakaftora lietošanu, bet ivakaftoru saņēmušie pacienti turpināja to lietot vismaz 96 nedēļas, t. i., ārstēšanās ilgums ar ivakaftoru ilga vismaz 96 nedēļas pacientiem placebo/ivakaftora grupā un vismaz 144 nedēļas pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā.

Viens simts četrdesmit četri (144) pacienti no pētījuma 770-102 tālāk piedalījās pētījumā 770-105: 67 pacienti placebo/ivakaftora grupā un 77 pacienti – ivakaftora/ivakaftora grupā. Četrdesmit aštuņi (48) pacienti no pētījuma 770-103 tālāk piedalījās pētījumā 770-105: 22 pacienti placebo/ivakaftora grupā un 26 pacienti – ivakaftora/ivakaftora grupā.

8. tabulā parādīti vidējo (SN) absolūto izmaiņu rezultāti procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> abās pacientu grupās. Pacientiem placebo/ivakaftora grupā norādīts pētījuma 770-105 paredzētā FEV<sub>1</sub> sākumrādītājs procentos, bet pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā norādīta pētījumos 770-102 un 770-103 sākumrādītāja vērtība.

**8. tabula. Ivakaftora iedarbība uz paredzēto FEV<sub>1</sub> procentos pētījumā 770-105**

Sākotnējais pētījums un terapijas grupa	Ivakaftora terapijas ilgums (nedēļās)	Absolūtās izmaiņas (salīdzinājumā ar sākumrādītāja vērtību) procentos no paredzētā FEV <sub>1</sub> (procentpunkti)	
		N	Vidējā (SN)
<b>Pētījums 770-102</b>			
<b>Ivakaftors</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Pētījums 770-103</b>			
<b>Ivakaftors</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	96	21	10,5 (11,5)

\* Terapija notika aklā, kontrolētā, 48 nedēļas garā 3. fāzes pētījumā.

<sup>†</sup> Izmaiņas no iepriekšējā pētījuma sākumdatiem pēc 48 terapijas nedēļām ar placebo.

Salīdzinot vidējās (SN) absolūtās izmaiņas procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> (pētījuma 770-105 sākumdati), pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā (n = 72), kuri bija pārnākuši no pētījuma 770-102, vidējās (SN) absolūtās izmaiņas procentos no paredzētā FEV<sub>1</sub> bija 0,0 % (9,05), bet pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā (n = 25), kuri bija pārnākuši no pētījuma 770-103, šis rādītājs bija 0,6 %

(9,1). Tas liecina, ka pacienti ivakaftora/ivakaftora grupā sākotnējā pētījuma (no 0. dienas līdz 48. nedēļai) 48. nedēļā novēroto paredzētā FEV<sub>1</sub> uzlabojumu procentos saglabāja līdz 144. nedēļai. Pētījumā 770-105 (no 48. līdz 144. nedēļai) papildu uzlabojumi netika novēroti.

Pacientiem placebo/ivakaftora grupā no pētījuma 770-102 ikgadējais plaušu slimību saasināšanās līmenis bija augstāks sākotnējā pētījumā, kad pacienti saņēma placebo (1,34 notikumi/gadā), nekā sekojošajā pētījumā 770-105, kad pacienti sāka lietot ivakaftoru (0,48 notikumi/gadā no 1. dienas līdz 48. nedēļai un 0,67 notikumi/gadā no 48. līdz 96. nedēļai). Pacientiem ivakaftora/ivakaftora grupā no pētījuma 770-102 ikgadējais plaušu slimību saasināšanās līmenis bija 0,57 notikumi/gadā no 1. dienas līdz 48. nedēļai, kad pacienti lietoja ivakaftoru. Kad viņi pārnāca uz pētījumu 770-105, ikgadējais plaušu slimību saasināšanās līmenis bija 0,91 notikums/gadā no 1. dienas līdz 48. nedēļai un 0,77 notikumi/gadā no 48. līdz 96. nedēļai.

Pacientiem, kuri pārnāca no pētījuma 770-103, notikumu skaits kopumā nebija liels.

#### Pētījums 770-110: pētījums CF pacientiem ar R117H mutāciju CFTR gēnā

Pētījumā 770-110 novērtēja 69 pacientus, kuri bija 6 gadus veci vai vecāki; 53 pacientiem (76,8 %) bija *F508del* mutācija otrajā alēlē. Apstiprinātais *R117H* poli-T variants 38 pacientiem bija *5T* un 16 pacientiem *7T*. Pētījuma sākumā vidējais paredzētais FEV<sub>1</sub> bija 73 % (diapazons: no 32,5 % līdz 105,5 %), bet vidējais vecums bija 31 gads (diapazons: no 6 gadiem līdz 68 gadiem). Vidējā absolūtā izmaiņa no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai paredzētā FEV<sub>1</sub> procentos (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) bija 2,57 procentpunkti ivakaftora grupā un 0,46 procentpunkti placebo grupā. Novērtētā ārstēšanas atšķirība ivakaftoram, salīdzinot ar placebo, bija 2,1 procentpunkts (95 % TI: -1,1, 5,4).

Iepriekš plānota apakšgrupu analīze tika veikta 18 gadus veciem un vecākiem pacientiem (26 pacientiem placebo grupā un 24 pacientiem ivakaftora grupā). Pēc terapijas ar ivakaftoru vidējā absolūtā izmaiņa paredzētā FEV<sub>1</sub> procentos līdz 24. nedēļai bija 4,5 procentpunkti ivakaftora grupā, salīdzinot ar -0,46 procentpunkti placebo grupā. Novērtētā ārstēšanas atšķirība ivakaftoram, salīdzinot ar placebo, bija 5,0 procentpunkti (95 % TI: 1,1, 8,8).

Apakšgrupu analīzē pacientiem ar apstiprinātu *R117H-5T* ģenētisko variantu atšķirība vidējā absolūtā izmaiņā no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai paredzētā FEV<sub>1</sub> procentos starp ivakaftora un placebo saņēmējiem bija 5,3 % (95 % TI 1,3, 9,3). Pacientiem ar apstiprinātu *R117H-7T* ģenētisko variantu ārstēšanas atšķirība starp ivakaftora un placebo saņēmējiem bija 0,2 % (95 % TI: -8,1, 8,5).

Attiecībā uz sekundārajiem efektivitātes mainīgajiem lielumiem ārstēšanas atšķirības nenovēroja ivakaftora grupā, salīdzinot ar placebo, absolūtā izmaiņā no pētījuma sākuma  $\dot{V}_{E\max}$  rādītājā 24. nedēļā vai laikā līdz pirmajam plaušu stāvokļa pasliktinājumam. Ārstēšanas atšķirības novēroja absolūtā izmaiņā CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitā līdz 24. nedēļai (ārstēšanas atšķirība ivakaftoram, salīdzinot ar placebo, bija 8,4 [95 % TI 2,2, 14,6] punkti) un vidējā izmaiņā no pētījuma sākuma hlorīda līmenī sviedros (skatīt apakšpunkta sadaļu „Farmakodinamiskā iedarbība”).

#### Pētījums 770-108: pētījums pediatriskiem CF pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem ar G551D vai citu vārtu mutāciju

Ivakaftora farmakokinētikas profilu, drošumu un efektivitāti 34 pacientiem vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem ar CF, kuriem bija *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vai *S549R* mutācija *CFTR* gēnā, novērtēja 24 nedēļas ilgā nekontrolētā pētījumā ar ivakaftoru (pacienti, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 14 kg, saņēma 50 mg ivakaftora, bet pacienti, kuru ķermeņa masa bija vismaz 14 kg, saņēma 75 mg ivakaftora). Ivakaftors ik 12 stundas kopā ar taukus saturošu uzturu perorāli tika dots papildus pacientiem ordinētajai CF terapijai.

Pacienti pētījumā 770-108 bija vecumā no 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem (vidējais vecums 3 gadi). Divdesmit sešiem pacientiem (76,5 %) no 34, kuri tika iesaistīti pētījumā, bija *CFTR* genotips *G551D/F508del*, tikai 2 pacientiem bija ne-*G551D* mutācija (*S549N*). Hlorīda līmeņa sviedros vidējā

vērtība (SN) pētījuma sākumā (n = 25) bija 97,88 mmol/l (14,00). Vidējā (SN) ekskrementu elastāzes-1 vērtība pētījuma sākumā (n = 27) bija 28 µg/g (95).

Primārais drošuma mērķa kritērijs tika novērtēts līdz 24. nedēļai (skatīt 4.8. apakšpunktu). Novērtētie sekundārie un pētniecības efektivitātes mērķa kritēriji bija hlorīda līmeņa sviedros absolūtās izmaiņas ārstēšanas 24 nedēļās kopš pētījuma sākuma, absolūtās izmaiņas kopš pētījuma sākuma ķermeņa masā, ķermeņa masas indeksā (KMI) un augumā (papildinot ar ķermeņa masas, KMI un auguma standartizētajām vērtībām) ārstēšanas 24 nedēļās un tādas aizkuņģa dziedzera funkcijas kā ekskrementu elastāze-1 mērījumi. Dati par paredzētā FEV<sub>1</sub> procentiem (pētniecības mērķa kritērijs) bija 3 pacientiem ivakaftora 50 mg grupā un 17 pacientiem 75 mg devu grupā.

Vidējās (SN) kopējās (kombinēti abās ivakaftora devu grupās) absolūtās KMI izmaiņas kopš pētījuma sākuma 24. nedēļā bija 0,32 kg/m<sup>2</sup> (0,54), bet vidējās (SN) kopējās KMI standartizētās vērtības pēc vecuma normām izmaiņas bija 0,37 (0,42). Vidējās (SN) kopējās auguma standartizētās vērtības pēc vecuma normām izmaiņas bija -0,01 (0,33). Vidējās (SN) kopējās ekskrementu elastāzes-1 (n = 27) izmaiņas kopš pētījuma sākuma bija 99,8 µg/g (138,4). Sešiem pacientiem, kam pētījuma sākumā rādītājs bija zem 200 µg/g, 24. nedēļā tas sasniedza ≥ 200 µg/g. Vidējās (SN) kopējās izmaiņas kopš pētījuma sākuma paredzētā FEV<sub>1</sub> procentos 24. nedēļā (pētniecības mērķa kritērijs) bija 1,8 (17,81).

#### Pētījums 770-124: pētījums pediatriem CF pacientiem vecumā līdz nepilniem 24 mēnešiem

Ivakaftora farmakokinētiku un drošumu pacientiem ar CF vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 24 mēnešiem novērtēja 24 nedēļas ilgā (tikai B daļa) atklātā vienas grupas pētījumā ar 19 pacientiem vecumā no 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem (vidējais vecums 15,2 mēneši pētījuma sākumā), 11 pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem, 6 pacientiem vecumā no 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem un 7 pacientiem (A/B daļa) vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 4 mēnešiem, kuri tika iekļauti un ārstēti ar ivakaftoru atbilstoši viņu vecumam un ķermeņa masai. Katras kohortas vidējais vecums pētījuma sākumā bija attiecīgi 15,2 mēneši, 9,0 mēneši, 4,5 mēneši un 1,9 mēneši.

Primārais mērķa kritērijs B daļā un A/B daļā bija drošums līdz 24. nedēļai. Sekundārie mērķa kritēriji bija farmakokinētiskais novērtējums un hlorīda līmeņa sviedros absolūtās izmaiņas ārstēšanas 24 nedēļās kopš pētījuma sākuma (skatīt sadaļu „Farmakodinamiskā iedarbība”). Terciārie mērķa kritēriji ietvēra efektivitātes mērījumus, piemēram, ekskrementu elastāzes-1 līmeni, un augšanas rādītājus.

Pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 24 mēnešiem, par kuriem pieejami gan sākumrādītāji, gan vērtības 24. nedēļā, vidējās (SN) standartizētās vērtības ķermeņa masai pēc vecuma normām, garumam pēc vecuma normām un ķermeņa masai pēc garuma normām ir apkopotas 9. tabulā.

#### **9. tabula. Ivakaftora iedarbība uz augšanas parametriem pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 24 mēnešiem ar sākotnējām un 24. nedēļas vērtībām**

Parametrs	Pacientu skaits	Sākumrādītājs		Absolūtā izmaiņa 24. nedēļā	
		Vidējā (SN)	Mediāna (min., maks.)	Vidējā (SN)	Mediāna (min., maks.)
Standartizētās vērtības ķermeņa masai pēc vecuma normām	41	0,00 (0,94)	0,07 [-1,93, 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [-0,54, 2,66]
Standartizētās vērtības garumam pēc vecuma normām	40	-0,03 (1,11)	-0,03 [-1,99, 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [-1,81, 3,38]
Standartizētās vērtības ķermeņa masai pēc garuma normām	40	0,07 (1,02)	0,14 [-1,72, 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [-2,04, 2,22]

No pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 24 mēnešiem, no 24 pacientiem, kuriem sākotnēji bija aizkuņģa dziedzera mazspēja (definēta kā ekskrementu elastāze-1 < 200 µg/g), 14 bija ekskrementu elastāzes-1 vērtības, kas 24. nedēļā pārsniedza 200 µg/g. Kopējā B daļas un A/B daļas

populācijā ekskrementu elastāzes-1 vērtības ( $\mu\text{g/g}$ ) mediāna (min., maks.) bija 55,5 (7,5; 500,0) sākumstāvoklī. Ekskrementu elastāzes-1 vērtības absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa mediāna (min., maks.) ( $n = 40$ ) līdz 24. nedēļai ( $n = 33$ ) bija 126,0 (-23,0; 423,5).

#### *Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru*

Ivakaftora lietošanas kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru efektivitāti un drošumu pacientiem, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki, pierādīja trijos 3. fāzes nejausinātos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos (pacienti bija ar heterozigotu *F508del* mutāciju un mutāciju ar minimālu funkciju otrajā alēlē,  $n = 403$ ) un aktīvi kontrolētos (pacienti bija ar homozigotu *F508del* mutāciju,  $n = 107$ , vai heterozigotu *F508del* mutāciju un vārtu vai atlikušā CFTR darbības mutāciju otrajā alēlē,  $n = 258$ ) pētījumos, kas ilga attiecīgi 24, 4 un 8 nedēļas. Pacienti no visiem pētījumiem bija piemēroti dalībai atklātos, papildu, pagarinājuma fāzes pētījumos (pētījumā 445-105 vai pētījumā 445-110). Papildu datus skatīt ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora zāļu aprakstā.

#### Pediātriskā populācija

#### *Ivakaftors kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru*

Farmakokinētiku un drošumu pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem ( $n = 66$ ) un tiem, kuri ir vecumā no 2 līdz nepilniem 6 gadiem ( $n = 75$ ) ar vismaz vienu *F508del* mutāciju novērtēja divos 24 nedēļas ilgus atklātos pētījumos (attiecīgi pētījums 445-106 un pētījums 445-111). Papildu datus skatīt ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora zāļu aprakstā.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Ivakaftora farmakokinētika ir līdzīga veseliem brīvprātīgajiem pieaugušajiem un pacientiem ar CF.

Pēc vienreizējas 150 mg devas iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas veseliem brīvprātīgajiem AUC un  $C_{\max}$  vidējais ( $\pm$  SN) bija attiecīgi 10,60 (5,26)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  un 0,768 (0,233)  $\mu\text{g/ml}$ . Pēc katras devas ik pēc 12 stundām ivakaftora līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta 3.–5. dienā, uzkrāšanās koeficients bija 2,2–2,9.

#### Uzsūkšanās

Pēc vairāku iekšķīgi lietotu ivakaftora devu lietošanas ivakaftora iedarbība pēc katras devas parasti palielinājās no 25 mg ik pēc 12 stundām līdz 450 mg ik pēc 12 stundām. Pēc lietošanas kopā ar taukus saturošu uzturu ivakaftora iedarbība pastiprinājās apmēram 2,5–4 reizes. Pēc lietošanas vienlaicīgi ar tezakaftoru un eleksakaftoru, AUC palielinājums bija līdzīgs (attiecīgi apmēram 3 reizes un 2,5–4 reizes). Tāpēc ivakaftors monoterapijā vai kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru saturošu režīmu jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu. Mediānais  $t_{\max}$  (diapazons) ir apmēram 4,0 (3,0; 6,0) stundas (ja lieto pēc ēšanas).

Ivakaftora granulām ( $2 \times 75$  mg paciņas) ir līdzīga biopieejamība kā 150 mg tabletei, ja veseli pieaugušie tās lieto ar taukus saturošu uzturu. Vismazāko kvadrātu vidējā ģeometriskā koeficients (90 % TI) granulām attiecībā pret tabletēm bija 0,951 (0,839, 1,08)  $AUC_{0-\infty}$  un 0,918 (0,750, 1,12)  $C_{\max}$ . Uztura ietekme uz ivakaftora uzsūkšanos abām zāļu formām, t. i., tabletēm un granulām, bija līdzīga.

#### Izkliede

Apmēram 99 % ivakaftora saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar alfa-1-skābes glikoproteīnu un ar albumīnu. Ivakaftors nesaistās ar cilvēka eritrocītiem. Pēc ivakaftora 150 mg iekšķīgas lietošanas pēc ēšanas ik pēc 12 stundām 7 dienas veseliem brīvprātīgajiem vidējais ( $\pm$  SN) šķīstamais izklijedes tilpums bija 353 l (122).

## Biotransformācija

Ivakaftors cilvēkiem plaši metabolizējas. *In vitro* un *in vivo* dati liecina, ka ivakaftoru metabolizē galvenokārt CYP3A. M1 un M6 ir divi galvenie ivakaftora metabolīti cilvēkiem. M1 ir apmēram viena sestā daļa no ivakaftora iedarbīguma, tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M6 ir mazāk nekā viena piecdesmitā daļā no ivakaftora iedarbīguma, tas netiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu.

CYP3A4\*22 heterozigotā genotipa ietekme uz ivakaftora, tezakaftora un eleksakaftora iedarbību atbilst ietekmei, ko novēro, vienlaikus lietojot vāju CYP3A4 inhibitoru, un tā nav klīniski nozīmīga. Ivakaftora, tezakaftora vai eleksakaftora devas pielāgošana nav uzskatāma par nepieciešamu. CYP3A4\*22 homozigotā genotipa pacientiem paredzamā iedarbība ir spēcīgāka. Taču dati par šādiem pacientiem nav pieejami.

## Eliminācija

Pēc iekšķīgas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem lielākā daļa ivakaftora (87,8 %) pēc metaboliskas konversijas tika izvadīts ar fēcēm. Galvenie metabolīti M1 un M6 bija apmēram 65 % no kopējās izvadītās devas: 22 % izvadīti kā M1 un 43 % – kā M6. Niecīga daļa ivakaftora tika izvadīta ar urīnu nemainītā formā. Šķietamais eliminācijas beigu pusperiods bija apmēram 12 stundas pēc vienreizējas devas (lietojot pēc ēšanas). Šķietamais ivakaftora klīrenss (CL/F) veseliem cilvēkiem un pacientiem ar CF bija līdzīgs. Veseliem cilvēkiem vienreizējas 150 mg devas vidējais ( $\pm$  SN) CL/F bija 17,3 (8,4) l/st.

## Linearitāte/nelinearitāte

Ivakaftora farmakokinētika attiecībā uz laiku vai devas diapazonu no 25 mg līdz 250 mg parasti ir lineāra.

## Īpašas pacientu grupas

### *Aknu darbības traucējumi*

Pēc vienreizējas 150 mg ivakaftora devas pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 7–9), salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veseliem cilvēkiem, ivakaftora  $C_{max}$  bija līdzīga (vidēji [ $\pm$  SN] 0,735 [0,331]  $\mu\text{g/ml}$ ), bet ivakaftora  $AUC_{0-\infty}$  bija apmēram divreiz lielāks (vidēji [ $\pm$  SN] 16,80 [6,14]  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ). Simulācijas, lai prognozētu ivakaftora līdzsvara koncentrācijas iedarbību, parādīja, ka, samazinot devu no 150 mg ik pēc 12 stundām līdz 150 mg reizi dienā, pieaugušajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem līdzsvara koncentrācija  $C_{min}$  būs atbilstoša pieaugušo bez aknu darbības traucējumiem, kuri lietoja 150 mg ik pēc 12 h, līdzsvara koncentrācijai  $C_{min}$ .

Pēc vairākām 10 dienas lietotām ivakaftora, tezakaftora un eleksakaftora devām pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 7–9) ivakaftora AUC palielinājās par apmēram 50 %.

Smagu aknu darbības traucējumu (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 10–15) ietekme uz ivakaftora vai ivakaftora kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru farmakokinētiku nav pētīta. Iedarbības pastiprināšanās apmērs šiem pacientiem nav zināms, taču paredzams, ka tas būs lielāks nekā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novērotais.

Norādījumus pareizai lietošanai un devas pielāgošanai skatīt 3. tabulā 4.2. apakšpunktā.

### *Nieru darbības traucējumi*

Ivakaftora farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Farmakokinētikas pētījumā cilvēkiem novēroja minimālu ivakaftora un tā metabolītu elimināciju urīnā

(tikai 6,6 % kopējās radioaktivitātes tika izvadīta ar urīnu). Niecīga daļa ivakaftora tika izvadīta ar urīnu nemainītā formā (mazāk nekā 0,01 % pēc vienreizējas iekšķīgas 500 mg devas).

Nav ieteikumu par devu pielāgošanu vieglu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā. Tomēr ieteicams ievērot piesardzību, ja ivakaftoru lieto pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par vai vienāds ar 30 ml/min) vai ar terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Rase*

Atbilstoši grupas FK analīzei rase klīniski nozīmīgi neietekmēja ivakaftora FK baltās rases (n = 379) un ne baltās rases (n = 29) pacientiem.

#### *Dzimums*

Ivakaftora farmakokinētiskie rādītāji vīriešiem un sievietēm ir līdzīgi.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Klīniskajos pētījumos par ivakaftora lietošanu monoterapijā nepiedalījās pietiekams skaits pacientu, kuri bija 65 gadus veci vai vecāki, lai noteiktu, vai viņu farmakokinētiskie rādītāji ir līdzīgi jaunāku pieaugušo rādītājiem.

#### *Pediātriskā populācija*

Ivakaftora paredzamā iedarbība atbilstoši 2. un 3. fāzes pētījumos novērotajai ivakaftora koncentrācijai, nosakot pēc sadalījuma rādītāju analīzes, pēc vecuma grupas apkopota 10. tabulā.

**10. tabula. Ivakaftora vidējā (SN) iedarbība pēc vecuma grupas**

Vecumgrupa	Deva	C <sub>min, ss</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/ml)
No 1 mēneša līdz nepilniem 2 mēnešiem (≥ 3 kg)*	13,4 mg ik pēc 12 h	0,300 (0,221) <sup>†</sup>	5,84 (2,98) <sup>†</sup>
No 2 mēnešiem līdz nepilniem 4 mēnešiem (≥ 3 kg)*	13,4 mg ik pēc 12 h	0,406 (0,266) <sup>†</sup>	6,45 (3,43) <sup>†</sup>
No 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem (≥ 5 kg)*	25 mg ik pēc 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
No 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem (no ≥ 5 kg līdz < 7 kg) <sup>‡</sup>	25 mg ik pēc 12 h	0,336	5,41
No 6 mēnešiem līdz nepilniem 12 mēnešiem (no 7 kg līdz < 14 kg)	50 mg ik pēc 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
No 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem (no 7 kg līdz < 14 kg)	50 mg ik pēc 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
No 12 mēnešiem līdz nepilniem 24 mēnešiem (no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)	75 mg ik pēc 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2–5 gadus veci (< 14 kg)	50 mg ik pēc 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2–5 gadus veci (no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)	75 mg ik pēc 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6–11 gadus veci <sup>§</sup> (no ≥ 14 kg līdz < 25 kg)	75 mg ik pēc 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6–11 gadus veci <sup>§</sup> (≥ 25 kg)	150 mg ik pēc 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12–17 gadus veci	150 mg ik pēc 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Pieaugušie (≥ 18 gadus veci)	150 mg ik pēc 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

\* Pacienti vecumā no 1 mēneša līdz nepilniem 6 mēnešiem bija dzimuši ≥37 grūtniecības nedēļā.

<sup>†</sup> Iedarbība no 1 mēneša līdz nepilniem 4 mēnešus veciem indivīdiem ir prognoze, kuras pamatā ir simulācijas no fizioloģiski pamatota farmakokinētikas modeļa, izmantojot šai vecumgrupai iegūtos datus.

<sup>‡</sup> Vērtības no datiem par vienu pacientu; standarta novirze nav ziņota.

<sup>§</sup> Iedarbība 6–11 gadus veciem indivīdiem ir prognoze, kuras pamatā ir simulācijas no populācijas farmakokinētikas modeļa, izmantojot šai vecumgrupai iegūtos datus.

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

#### Grūtniecība un fertilitāte

Ivakaftors tika saistīts ar nelielu sēklas pūslīšu svara samazināšanos, vispārējā fertilitātes indeksa un grūsnību skaita samazināšanos mātītēm, kas sapārotas ar ārstētiem tēviņiem, un *corpora lutea* (dzeltenu ķermeņu) un implantācijas vietu skaita nozīmīgu samazināšanos, un pēc tam metiena vidējā lieluma un dzīvotspējīgu embriju vidējā skaita metienā samazināšanos ārstētām mātītēm. Attiecībā uz fertilitātes atradēm deva, kas neizraisa novērojamas blakusparādības, (*No-Observed-Adverse-Effect-Level* – NOAEL) rada iedarbības līmeni, kas apmēram 4 reizes pārsniedz ivakaftora un tā metabolītu sistēmisko iedarbību, lietojot kā ivakaftora monoterapiju, pieaugušiem cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose* – MRHD). Grūsnām žurkām un trušiem novēroja, ka ivakaftors šķērso placentu.

## Perinatālā un postnatālā attīstība

Ivakaftors samazināja izdzīvošanas un laktācijas rādītājus un izraisīja mazuļu ķermeņa masas samazināšanos. Attiecībā uz pēcnācēju dzīvotspēju un augšanu NOAEL rada iedarbības līmeni, kas apmēram 3 reizes pārsniedz ivakaftora un tā metabolītu sistēmisko iedarbību, lietojot kā ivakaftora monoterapiju, pieaugušiem cilvēkiem, lietojot MRHD.

## Juvenilo dzīvnieku pētījumi

Aplicinājumi par kataraktas veidošanos tika konstatēti juvenilām žurkām, kam no 7. līdz 35. dienai pēc piedzimšanas ivakaftoru ievadīja devā, kas 0,22 reizes pārsniedz MRHD atbilstoši sistēmiskai ivakaftora un tā metabolītu iedarbībai, ja tas lietots kā ivakaftora monoterapija. Šī atrade nav tikusi novērota nedz embrijiem, kas iegūti no žurku mātiņēm, tām ievadot ivakaftoru grūsnības 7.–17. dienā, nedz žurkulēniem, kas līdz 20. dienai pēc piedzimšanas saņēma ivakaftoru, barojoties ar pienu, nedz 7 nedēļas vecām žurkām, nedz arī 3,5–5 mēnešus veciem suņiem, kam ievadīja ivakaftoru. Šo atražu iespējamā nozīmība cilvēkam nav zināma.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Hipromelozes acetāta sukcināts  
Laktozes monohidrāts  
Magnija stearāts  
Mannīts  
Sukraloze  
Nātrija laurilsulfāts (E487)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

Pierādīts, ka pēc sajaukšanas maisījums ir stabils vienu stundu.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Divas orientācijas polietilēna tereftalāta/polietilēna/folijas/polietilēna (*BOPET/PE/folija/PE*) paciņa.

Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā, Kalydeco 25 mg granulas paciņā, Kalydeco 50 mg granulas paciņā un Kalydeco 75 mg granulas paciņā.

Iepakojuma lielums ir 56 paciņas (satur 4 atsevišķus maciņus ar 14 paciņām katrā maciņā).

Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā, Kalydeco 59,5 mg granulas paciņā un Kalydeco 75 mg granulas paciņā



Iepakojuma lielums ir 28 paciņas (satur 4 atsevišķus maciņus ar 7 paciņām katrā maciņā)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS.**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 23. jūlijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 29. aprīlis

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Ilgtermiņa efektivitātes pētījums, kurā salīdzina slimības progresēšanu bērniem ar CF, kam ir norādīta CFTR vārtu mutācija un kas Kalydeco terapijas sākumā ir vecumā no 2 gadiem līdz 5 gadiem, un slimības progresēšanu laiksakrītīgā atbilstīgā grupā bērniem ar CF, kuri nekad nav ārstēti ar Kalydeco.	1. starpposma analīze: 2017. gada decembris 2. starpposma analīze: 2019. gada decembris 3. starpposma analīze: 2021. gada decembris Gala ziņojums: 2023. gada decembris

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE BLISTERIM – 56 TABLEŠU IEPAKOJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes  
*ivacaftorum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 150 mg ivakaftora.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kalydeco 150 mg tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI – 56 TABLEŠU IEPAKOJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 150 mg tabletes  
*ivacaftorum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Vertex Pharmaceuticals

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE BLISTERA PLĀKSNĪTĒM – 28 TABLEŠU IEPAKOJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes  
*ivacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 150 mg ivakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

Lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt.

Ievietot mēlīti apakšā, lai aizvērtu

Atvērt

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kalydeco 150 mg tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**BLISTERA PLĀKSNĪTES – 28 TABLEŠU IEPAKOJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes  
*ivacaftorum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 150 mg ivakaftora.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

Lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt.

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/005

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI – 28 TABLEŠU IEPAKOJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 150 mg tabletes  
*ivacaftorum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Vertex

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE BLISTERA PLĀKSNĪTĒM – 28 TABLEŠU IEPAKOJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes  
*ivacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 75 mg ivakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

Lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt.

Ievietot mēlīti apakšā, lai aizvērtu

Atvērt

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.



**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kalydeco 75 mg tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**BLISTERA PLĀKSNĪTES – 28 TABLEŠU IEPAKOJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes  
*ivacaftorum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 75 mg ivakaftora.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis.

Lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt.

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI – 28 TABLEŠU IEPAKOJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 75 mg tabletes  
*ivacaftorum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Vertex

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE PUDELEI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes  
*ivacaftorum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 150 mg ivakaftora.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kalydeco 150 mg tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes  
*ivacaftorum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 150 mg ivakaftora.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅĀM**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*  
Pacientiem vecumā no 1 līdz nepilniem 2 mēnešiem

### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra granulu paciņa satur 13,4 mg ivakaftora.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

28 paciņas

4 atsevišķi maciņi ar 7 paciņām katrā maciņā

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīkstas pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Lai atvērtu, pacelt šeit

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/010

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kalydeco 13,4 mg granulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA**

### **MACIŅŠ PACIŅĀM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra granulu paciņa satur 13,4 mg ivakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

7 paciņas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Vispirms jāizlieto visas 7 dienu devas, tikai tad jāatver jauns maciņš.

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/010

**13. SĒRIJAS NUMURS**

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PACIŅAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kalydeco 13,4 mg granulas  
*ivacaftorum*  
Iekšķīgai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Vertex Pharmaceuticals

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅĀM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*  
Pacientiēm vecumā no 2 līdz nepilniem 4 mēnešiem

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra granulu paciņa satur 13,4 mg ivakaftora.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

56 paciņas

4 atsevišķi maciņi ar 14 paciņām katrā maciņā

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksta pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Lai atvērtu, pacelt šeit

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.



**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/011

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kalydeco 13,4 mg granulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

### MACIŅŠ PACIŅĀM

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra granulu paciņa satur 13,4 mg ivakaftora.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

14 paciņas

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidrums, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Vispirms jāizlieto visas 7 dienu devas, tikai tad jāatver jauns maciņš.

Rīts

Vakars

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/011

**13. SĒRIJAS NUMURS**

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PACIŅAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kalydeco 13,4 mg granulas  
*ivacaftorum*  
Iekšķīgai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Vertex Pharmaceuticals

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅĀM**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 25 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*

### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra granulu paciņa satur 25 mg ivakaftora.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

56 paciņas

4 atsevišķi maciņi ar 14 paciņām katrā maciņā

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīkstas pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Lai atvērtu, pacelt šeit

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kalydeco 25 mg granulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

### MACIŅŠ PACIŅĀM

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 25 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra granulū paciņa satur 25 mg ivakaftora.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

14 paciņas

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Vispirms jāizlieto visas 7 dienu devas, tikai tad jāatver jauns maciņš.

Rīts

Vakars

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PACIŅAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kalydeco 25 mg granulas  
*ivacaftorum*  
Iekšķīgai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Vertex Pharmaceuticals

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅĀM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 50 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra granulu paciņa satur 50 mg ivakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

56 paciņas

4 atsevišķi maciņi ar 14 paciņām katrā maciņā

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Lai atvērtu, pacelt šeit

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kalydeco 50 mg granulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

### MACIŅŠ PACIŅĀM

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 50 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra granulu paciņa satur 50 mg ivakaftora.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

14 paciņas

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidrums, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Vispirms jāizlieto visas 7 dienu devas, tikai tad jāatver jauns maciņš.

Rīts

Vakars

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PACIŅAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kalydeco 50 mg granulas  
*ivacaftorum*  
Iekšķīgai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Vertex Pharmaceuticals

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅĀM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 59,5 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra granulu paciņa satur 59,5 mg ivakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

28 paciņas

4 atsevišķi maciņi ar 7 paciņām katrā maciņā

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Lai atvērtu, pacelt šeit

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/008

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kalydeco 59,5 mg granulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA**

### **MACIŅŠ PACIŅĀM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 59,5 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra granulu paciņa satur 59,5 mg ivakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

7 paciņas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidrums, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Vispirms jāizlieto visas 7 dienu devas, tikai tad jāatver jauns maciņš.

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/008

**13. SĒRIJAS NUMURS**

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PACIŅAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kalydeco 59,5 mg granulas  
*ivacaftorum*  
Iekšķīgai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

Vertex Pharmaceuticals

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅĀM**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 75 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra granulu paciņa satur 75 mg ivakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

56 paciņas

4 atsevišķi maciņi ar 14 paciņām katrā maciņā

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīkstas pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Lai atvērtu, pacelt šeit

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.



**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kalydeco 75 mg granulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

### MACIŅŠ PACIŅĀM

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kalydeco 75 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*

#### 2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra granulu paciņa satur 75 mg ivakaftora.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas paciņā

14 paciņas

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidrums, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Vispirms jāizlieto visas 7 dienu devas, tikai tad jāatver jauns maciņš.

Rīts

Vakars

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PACIŅAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kalydeco 75 mg granulas  
*ivacaftorum*  
Iekšķīgai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. ĶITA**

Vertex Pharmaceuticals

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE PACIŅĀM – 28 PACIŅAS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 75 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra granulu paciņa satur 75 mg ivakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

28 paciņas

4 atsevišķi maciņi ar 7 paciņām katrā maciņā

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīkstas pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Lai atvērtu, pacelt šeit

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/009

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kalydeco 75 mg granulas

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA**

### **MACIŅŠ PACIŅĀM – 7 PACIŅAS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kalydeco 75 mg granulas paciņā  
*ivacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Katra granulu paciņa satur 75 mg ivakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozi.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas paciņā

7 paciņas

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

Norādījumi lietošanai

Visu paciņas saturu samaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksts pārtikas vai šķidruma, kas ir istabas temperatūras vai vēsāks, un visu apēd vai izdzer.

Izlietot vienas stundas laikā pēc sajaukšanas, tieši pirms vai tūlīt pēc taukus saturoša ēdiena vai uzkodas.

Vispirms jāizlieto visas 7 dienu devas, tikai tad jāatver jauns maciņš.

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/782/009

**13. SĒRIJAS NUMURS**

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PACIŅAS – 28 PACIŅAS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kalydeco 75 mg granulas  
*ivacaftorum*  
Iekšķīgai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. ĶITA**

Vertex Pharmaceuticals

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes *ivacaftorum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Kalydeco un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kalydeco lietošanas
3. Kā lietot Kalydeco
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kalydeco
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Kalydeco un kādam nolūkam tās lieto

Kalydeco satur aktīvo vielu ivakaftoru. Ivakaftors darbojas cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (CFTR) līmenī; tā ir olbaltumviela, kas šūnas virsmā veido kanālu, pa kuru ir iespējama daļiņu, piemēram, hlorīda, pārvietošanās iekšā šūnā un ārā no tās. *CFTR* gēna mutāciju dēļ (skatīt tālāk tekstā) hlorīda pārvietošanās cilvēkiem ar cistisko fibrozi (CF) ir mazāka. Ivakaftors noteiktām patoloģiskām *CFTR* olbaltumvielām palīdz biežāk atvērties, tādējādi uzlabojot hlorīda pārvietošanos iekšā šūnā un ārā no tās.

Kalydeco tabletes ir paredzētas:

- monoterapijā pacientiem no 6 gadu vecuma ar cistisko fibrozi (CF), kuru ķermeņa masa ir vismaz 25 kg un kuriem ir *R117H CFTR* mutācija vai viena no šādām vārtu mutācijām *CFTR* gēnā: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vai *S549R*;
- kombinācijā ar tezakaftora/ivakaftora tabletēm 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar CF, kuriem ir divas *F508del* mutācijas *CFTR* gēnā (homozigota *F508del* mutācija) vai *F508del* mutācija un zināma otra mutācija, kas izraisa samazinātu *CFTR* proteīna daudzumu un/vai darbību (heterozigota *F508del* mutācija ar reziduālas funkcijas (RF) mutāciju). Ja Jums ir parakstīts Kalydeco lietošanai kopā ar tezakaftoru/ivakaftoru, izlasiet šo zāļu lietošanas instrukciju. Tā satur svarīgu informāciju par to, kā lietojamas abas šīs zāles.
- kombinācijā ar ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora tabletēm 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuriem ir CF, ar vismaz vienu *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā. Ja Jums ir parakstīts Kalydeco lietošanai kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, izlasiet šo zāļu lietošanas instrukciju. Tā satur svarīgu informāciju par to, kā lietojamas abas šīs zāles.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Kalydeco lietošanas

**Nelietojiet Kalydeco šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret ivakaftoru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Kalydeco lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai iepriekš ir bijuši aknu darbības traucējumi. Ārstam, iespējams, būs jāpielāgo Jūsu deva.
- Dažiem cilvēkiem, kuri saņem Kalydeco (vienu pašu vai kombinācijā ar tezakafтору/ivakafтору vai ivakafтору/tezakafтору/eleksakafтору), konstatēts paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs. Ja Jums ir kādi no šiem simptomiem, kas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes, nekavējoties pastāstiet to ārstam:
  - sāpes vai diskomforta sajūta labās pakrūtes (vēdera augšdaļas) rajonā;
  - ādas vai acu baltās daļas dzelte;
  - ēstgribas zudums;
  - slikta dūša vai vemšana;
  - tumšas krāsas urīns.
- Pirms ārstēšanas un tās laikā, īpaši pirmajā gadā, ārsts Jums veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu aknas, jo īpaši tad, ja iepriekš Jūsu asinsanalīzes ir uzrādījušas augstu aknu enzīmu līmeni.
- Par pacientiem, kuri lietoja Kalydeco, galvenokārt kombinācijā ar tezakafтору/ivakafтору vai ivakafтору/tezakafтору/eleksakafтору, saņemti ziņojumi par depresiju (tai skaitā domām par pašnāvību un pašnāvniecisku uzvedību), kas parasti sākas pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums (vai kādam, kurš lieto šīs zāles) rodas kāds no šiem simptomiem: nomākts garastāvoklis vai garastāvokļa pārmaiņas, trauksme, emocionāla diskomforta sajūta vai domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību, kas var būt depresijas pazīmes.
- Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vai iepriekš ir bijuši nieru darbības traucējumi.
- Kalydeco nav ieteicams, ja Jums transplantēts kāds orgāns.
- Konsultējieties ar ārstu, ja lietojat hormonālās kontracepcijas līdzekļus, piemēram, sieviete lieto kontracepcijas tabletes. Tas var nozīmēt, ka Kalydeco kombinācijā ar ivakafтору/tezakafтору/eleksakafтору lietošanas laikā Jums ir lielāka izsitumu rašanās iespējamība.
- Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri ārstēti ar Kalydeco (vienu pašu vai kombinācijā ar tezakafтору/ivakafтору vai ivakafтору/tezakafтору/eleksakafтору), novērota acs lēcas patoloģija (katarakta), kas neietekmēja redzi. Pirms ārstēšanas un tās laikā ārsts var veikt dažas acu pārbaudes.
- Kalydeco jālieto tikai tad, ja Jums ir viena no *CFTR* gēna mutācijām, kas norādīta 1. punktā („Kas ir Kalydeco un kādam nolūkam tās lieto”).

## **Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 1 mēneša vecumam, jo nav zināms, vai ivakaftora lietošana šiem bērniem ir droša un efektīva.

Nedodiet šīs zāles kombinācijā ar tezakafтору/ivakafтору bērniem līdz 6 gadu vecumam vai kombinācijā ar ivakafтору/tezakafтору/eleksakafтору bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo nav zināms, vai to lietošana viņiem ir droša un efektīva.

## **Citas zāles un Kalydeco**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles var ietekmēt Kalydeco iedarbību vai palielināt iespējamību, ka Jums attīstīsies

blakusparādības. Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm. Ārsts var izlemt pielāgot Jums devu vai to, ka Jums nepieciešamas papildu pārbaudes.

- **Pretsēnišu zāles** (lieto sēnišu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, flukonazols, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols un vorikonazols.
- **Antibiotikas** (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, klaritromicīns, eritromicīns, rifabutīns, rifamicīns un telitromicīns.
- **Pretepilepsijas zāles** (lieto epilepsijas lēkmju jeb krampju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns.
- **Augu izcelsmes zāles**. Tās ir, piemēram, asinszāle (*Hypericum perforatum*).
- **Imūnsistēmas darbību nomācoši līdzekļi** (lieto pēc orgānu transplantācijas). Tie ir, piemēram, ciklosporīns, everolīms, sirolīms un takrolīms.
- **Sirds glikozīdi** (lieto dažu sirds slimību ārstēšanai). Tie ir, piemēram, digoksīns.
- **Antikoagulanti** (lieto asins recekļu veidošanās novēršanai). Tie ir, piemēram, varfarīns.
- **Zāles cukura diabēta ārstēšanai**. Tās ir, piemēram, glimepirīds un glipizīds.
- **Zāles asinsspiediena pazemināšanai**. Tās ir, piemēram, verapamils.

### **Kalydeco kopā ar uzturu un dzērienu**

Ārstēšanās laikā izvairieties no pārtikas un dzērieniem, kas satur greipfrūtus, jo tie var pastiprināt Kalydeco blakusparādības, palielinot ivakaftora daudzumu Jūsu organismā.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Var būt labāk izvairīties no Kalydeco lietošanas grūtniecības laikā, ja iespējams; ārsts palīdzēs izlemt, kas ir labāk Jums un Jūsu bērnam.

Ivakaftors izdalās cilvēka pienā. Ja plānojat barot bērnu ar krūti, pirms Kalydeco lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārsts izlems, vai Jums ieteikt pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar ivakaftoru. Ārsts izvērtēs krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas Jums.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Kalydeco var izraisīt reiboni. Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiēt mehānismus.

### **Kalydeco satur laktozi un nātriju.**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Kalydeco satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Kalydeco**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ārsts noteiks Jums pareizās zāles un devu.

Ieteikumi par Kalydeco devām norādīti 1. tabulā.

## 1. tabula. Ieteicamā deva

Vecums/ķermeņa masa	Rīta deva	Vakara deva
<b>Kalydeco monoterapijā</b>		
6 gadus veci un vecāki, $\geq 25$ kg	Viena Kalydeco 150 mg tablete	Viena Kalydeco 150 mg tablete
<b>Kalydeco kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru</b>		
No 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem, $< 30$ kg	Viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete	Viena Kalydeco 75 mg tablete
No 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem, $\geq 30$ kg	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete	Viena Kalydeco 150 mg tablete
12 gadus veci un vecāki	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete	Viena Kalydeco 150 mg tablete
<b>Kalydeco kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru</b>		
No 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem, $< 30$ kg	Divas ivakaftora 37,5 mg/tezakaftora 25 mg/eleksakaftora 50 mg tabletes	Viena Kalydeco 75 mg tablete
No 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem, $\geq 30$ kg	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	Viena Kalydeco 150 mg tablete
12 gadus veci un vecāki	Divas ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/eleksakaftora 100 mg tabletes	Viena Kalydeco 150 mg tablete

Rīta un vakara devas lietot apmēram ar 12 stundu starplaiku kopā ar taukus saturošu uzturu.

Jums jāturpina lietot visas citas zāles, ko lietojat, ja vien ārsts neiesaka pārtraukt kādu zāļu lietošanu.

Ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi, iespējams, ka ārstam vajadzēs lietojamo tablešu devu samazināt, jo Jūsu aknas zāles neizvada tikpat ātri, kā tas notiek cilvēkiem, kam aknu darbība ir normāla.

Šīs zāles lieto iekšķīgi.

Tablete jānorij vesela. Tabletes nedrīkst sadalīt, sakošļāt vai izšķīdināt. Lietojiet Kalydeco kopā ar taukus saturošu uzturu.

Ēdieni un uzkodas, kuru sastāvā ir tauki: ar sviestu vai eļļu pagatavotie vai tādi, kuru sastāvā ir olas.

Citi ēdieni, kuru sastāvā ir tauki:

- siers, pilnpiens, pilnpiena produkti, jogurts, šokolāde;
- gaļa, treknas zivis;
- avokado, humuss, produkti no sojas (tofu);
- rieksti, uzturā lietojamas tāfelītes vai dzērieni, kuru sastāvā ir tauki.

### **Ja esat lietojis Kalydeco vairāk nekā noteikts**

Jums var rasties blakusparādības, tostarp 4. punktā norādītās. Ja radušās blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu padomu. Ja iespējams, paņemiet līdzīgu zāles un šo lietošanas instrukciju.



## **Ja esat aizmirsis lietot Kalydeco**

Lietojiet izlaisto devu, ja kopš izlaistās devas lietošanas laika pagājušas mazāk par 6 stundām. Pretējā gadījumā gaidiet līdz nākamās devas parastajam iepļānotajam laikam. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

## **Ja pārtraucat lietot Kalydeco**

Lietojiet Kalydeco tik ilgi, cik ieteicis ārsts. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja ārsts nav licis to darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nopietnas blakusparādības**

Sāpes kuņģī (vēderā) un paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs.

### **Aknu darbības traucējumu iespējamās pazīmes**

Pacientiem, kuri lieto Kalydeco atsevišķi vai kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru vai ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, ziņots par paaugstinātu aknu enzīmu līmeni asinīs, kas ir bieža parādība pacientiem ar CF.

**Pacientiem ar smagu aknu slimību, kuri lieto Kalydeco kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, ziņots par aknu bojājumiem un aknu funkcijas pasliktināšanos.** Aknu funkcijas pasliktināšanās var būt nopietna, un var būt nepieciešama aknu transplantācija.

Šādas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes:

- sāpes vai diskomforta sajūta labās pakrūtes (vēdera augšdaļas) rajonā;
- ādas vai acu baltās daļas dzelte;
- ēstgribas zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- tumšas krāsas urīns.

### **Depresija**

Depresijas pazīmes ir skumjš vai izmainīts garastāvoklis, trauksme, emocionāla diskomforta sajūta.

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties pastāstiet ārstam.**

**Ļoti biežas** blakusparādības (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Augšējo elpceļu infekcija (saaukstēšanās), tostarp iekaisis kakls un aizlikts deguns
- Galvassāpes
- Reibonis
- Caureja
- Sāpes kuņģī vai vēderā
- Baktēriju veida izmaiņas krēpu uzskatījumā
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aknu stresa pazīmes)
- Izsitumi

**Biežas** blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- Iesnas

- Sāpes ausī, nepatīkama sajūta ausī
- Zvanišana ausī
- Apsārtums ausī
- Iekšējās auss bojājums (reibonis vai griešanās sajūta)
- Deguna blakusdobumu darbības traucējumi (aizlikti deguna blakusdobumi)
- Apsārtums rīklē
- Veidojumi krūšu dziedzeros
- Slikta dūša
- Gripa
- Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)
- Patoloģiska elpošana (elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana)
- Gāzu veidošanās (vēdera uzpūšanās)
- Plankumi (akne)
- Ādas nieze
- Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asins analīzes (muskuļaudu sairšanas pazīme)

**Retākas blakusparādības** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

- Aizlikta auss
- Krūšu dziedzeru iekaisums
- Krūšu palielināšanās vīriešiem
- Krūšu galu izmaiņas vai sāpes
- Sēkšana
- Asinsspiediena paaugstināšanās

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Aknu bojājums
- Paaugstināts bilirubīna līmenis (aknu enzīmu pārbaude asinīs)

### **Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem**

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ir līdzīgas pieaugušiem pacientiem novērotajām. Tomēr paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs biežāk konstatēts maziem bērniem.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Kalydeco**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, blistera un pudeles etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Kalydeco satur

Aktīvā viela ir ivakaftors.

#### Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg ivakaftora.

#### Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg ivakaftora.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, hipromelozes acetāta sukcināts, kroskarmelozes nātrija sāls, nātrija laurilsulfāts (E487), bezūdens koloidālais silīcija dioksīds un magnija stearāts;
- tabletes apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols (PEG 3350), talks, indigokarmīna alumīnija laka (E132) un karnaubas vasks;
- drukas tinte: šellaka, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520) un koncentrēts amonjaka šķīdums.

Skatīt 2. punkta beigās – Kalydeco satur laktozi un nātriju.

### Kalydeco ārējais izskats un iepakojums

Kalydeco 75 mg apvalkotās tabletes ir gaiši zilas kapsulas formas tabletes, 12,7 mm × 6,8 mm, ar melnas tintes uzrakstu „V 75” vienā pusē un gludas otrā pusē.

Ir pieejami šādi iepakojuma lielumi:

- blistera plāksnīšu iepakojums ar 28 apvalkotajām tabletēm.

Kalydeco 150 mg apvalkotās tabletes ir gaiši zilas kapsulas formas tabletes, 16,5 mm × 8,4 mm, ar melnas tintes uzrakstu „V 150” vienā pusē un gludas otrā pusē.

Ir pieejami šādi iepakojuma lielumi:

- blistera plāksnīšu iepakojums ar 28 apvalkotajām tabletēm;
- blisteru iepakojums ar 56 apvalkotajām tabletēm;
- pudele ar 56 apvalkotajām tabletēm.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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/Ρυh:  
+353 (0) 1 761 7299

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Italia**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā**  
**Kalydeco 25 mg granulas paciņā**  
**Kalydeco 50 mg granulas paciņā**  
**Kalydeco 59,5 mg granulas paciņā**  
**Kalydeco 75 mg granulas paciņā**  
*ivacaftorum*

**Pirms Jūsu bērns sāk lietot šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jūsu bērnam svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet sava bērna ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar sava bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Kalydeco un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jūsu bērns sāk lietot Kalydeco
3. Kā lietot Kalydeco
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kalydeco
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

## **1. Kas ir Kalydeco un kādam nolūkam tās lieto**

Kalydeco satur aktīvo vielu ivakaftoru. Ivakaftors darbojas cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (CFTR) līmenī; tā ir olbaltumviela, kas šūnas virsmā veido kanālu, pa kuru ir iespējama daļiņu, piemēram, hlorīda, pārvietošanās iekšā šūnā un ārā no tās. *CFTR* gēna mutāciju dēļ (skatīt tālāk tekstā) hlorīda pārvietošanās cilvēkiem ar cistisko fibrozi (CF) ir mazāka. Ivakaftors noteiktām patoloģiskām *CFTR* olbaltumvielām palīdz biežāk atvērties, tādējādi uzlabojot hlorīda pārvietošanos iekšā šūnā un ārā no tās.

Kalydeco granulas ir paredzētas

- monoterapijā mazuļu un bērnu ar cistisko fibrozi (CF) ārstēšanai no 1 mēneša vecuma, kuru ķermeņa masa ir no 3 kg līdz mazāka par 25 kg un kuriem ir *R117H CFTR* mutācija vai viena no šādām vārtu mutācijām *CFTR* gēnā: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* vai *S549R*;
- kombinācijā ar ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora granulām pacientiem vecumā no 2 līdz 6 gadiem ar CF, kuriem ir vismaz viena *F508del* mutācija *CFTR* gēnā. Ja Jums ir parakstīts Kalydeco lietošanai kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/ivakaftoru, izlasiet šo zāļu lietošanas instrukciju. Tā satur svarīgu informāciju par to, kā lietojamas abas šīs zāles.

## **2. Kas Jums jāzina, pirms Jūsu bērns sāk lietot Kalydeco**

**Nedodiet Kalydeco savam bērnam šādos gadījumos:**

- ja bērnam ir alerģija pret ivakaftoru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Jūsu bērns lieto Kalydeco, konsultējieties ar bērna ārstu.

- Konsultējieties ar bērna ārstu, ja Jūsu bērnam ir vai iepriekš ir bijuši aknu darbības traucējumi. Ārstam, iespējams, būs jāpielāgo Jūsu bērna deva.
- Dažiem cilvēkiem, kuri saņem Kalydeco, konstatēts paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs (lietojot vienu pašu vai kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru). Ja Jūsu bērnam ir kādi no šiem simptomiem, kas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes, nekavējoties pastāstiet to sava bērna ārstam:
  - sāpes vai diskomforta sajūta labās pakrūtes (vēdera augšdaļas) rajonā;
  - ādas vai acu baltās daļas dzelte;
  - ēstgribas zudums;
  - slikta dūša vai vemšana;
  - tumšas krāsas urīns.
- Pirms ārstēšanas un tās laikā, īpaši pirmajā gadā, ārsts bērnam veiks asinsanalīzes, lai pārbaudītu aknas, jo īpaši tad, ja iepriekš asinsanalīzes ir uzrādījušas augstu aknu enzīmu līmeni.
- Par pacientiem, kuri lietoja Kalydeco, galvenokārt kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, saņemti ziņojumi par depresiju (tai skaitā domām par pašnāvību un pašnāvniecisku uzvedību), kas parasti sākas pirmajos trīs ārstēšanas mēnešos. Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja Jums (vai kādam, kurš lieto šīs zāles) rodas kāds no šiem simptomiem: nomākts garastāvoklis vai garastāvokļa pārmaiņas, trauksme, emocionāla diskomforta sajūta vai domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai pašnāvību, kas var būt depresijas pazīmes.
- Konsultējieties ar bērna ārstu, ja Jums ir teikts, ka Jūsu bērnam ir vai iepriekš ir bijuši nieru darbības traucējumi.
- Kalydeco nav ieteicams pacientiem, kam transplantēts kāds orgāns.
- Dažiem bērniem un pusaudžiem ārstēšanas laikā novērota acs lēcas patoloģija (katarakta), kas neietekmēja redzi (lietojot vienu pašu vai kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru). Pirms ārstēšanas un tās laikā Jūsu bērna ārsts var veikt dažas acu pārbaudes.
- Kalydeco drīkst lietot vienīgi tad, ja Jūsu bērnam ir viena no 1. punktā norādītajām *CFTR* gēna mutācijām (“Kas ir Kalydeco un kādam nolūkam tās lieto”).

## **Bērni**

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 1 mēneša vecumam, jo nav zināms, vai ivakaftora lietošana šiem bērniem ir droša un efektīva.

Nedodiet šīs zāles kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru bērniem līdz nepilniem 2 gadiem, jo nav zināms, vai to lietošana viņiem ir droša un efektīva.

## **Citas zāles un Kalydeco**

Pastāstiet sava bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles var ietekmēt Kalydeco iedarbību vai palielināt iespējamību, ka Jūsu bērnam attīstīsies blakusparādības. Īpaši pastāstiet sava bērna ārstam, ja Jūsu bērns lieto kādas no tālāk norādītajām zālēm. Jūsu bērna ārsts var izlemt pielāgot Jūsu bērna devu vai to, vai Jūsu bērnam nepieciešamas papildu pārbaudes.

- **Pretsēnīšu zāles** (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, flukonazols, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols un vorikonazols.

- **Antibiotikas** (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, klaritromicīns, eritromicīns, rifabutīns, rifampicīns un telitromicīns.
- **Pretepilepsijas zāles** (lieto epilepsijas lēkmju jeb krampju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns.
- **Augu izcelsmes zāles.** Tās ir, piemēram, asinszāle (*Hypericum perforatum*).
- **Imūnsistēmas darbību nomācoši līdzekļi** (lieto pēc orgānu transplantācijas). Tie ir, piemēram, ciklosporīns, everolīms, sirolīms un takrolīms.
- **Sirds glikozīdi** (lieto dažu sirds slimību ārstēšanai). Tie ir, piemēram, digoksīns.
- **Antikoagulanti** (lieto asins recekļu veidošanās novēršanai). Tie ir, piemēram, varfarīns.
- **Zāles cukura diabēta ārstēšanai.** Tās ir, piemēram, glimepirīds un glipizīds.
- **Zāles asinsspiediena pazemināšanai.** Tās ir, piemēram, verapamils.

### Kalydeco kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanās laikā izvairieties dot bērnam pārtiku un dzērienus, kas satur greipfrūtus, jo tie var pastiprināt Kalydeco blakusparādības, palielinot ivakaftora daudzumu Jūsu bērna organismā.

### Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Kalydeco lietošanas dēļ bērnam var parādīties reibonis. Ja Jūsu bērns jūt reiboni, ieteicams, lai bērns nedodas braucienā ar divriteni vai nedara neko tādu, kam vajadzīga maksimāla uzmanība.

### Kalydeco satur laktozi un nātriju.

Ja Jūsu bērna ārsts ir teicis, ka Jūsu bērnam ir kāda cukura nepanesība, pirms bērnus lieto šīs zāles, konsultējieties ar bērnu ārstu.

Kalydeco satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

## 3. Kā lietot Kalydeco

Vienmēr šīs zāles savam bērnam dodiet tieši tā, kā bērna ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet bērna ārstam.

Bērna ārsts noteiks, kāda ir pareizā deva Jūsu bērnam. Jūsu bērnam jāturpina lietot visas citas zāles, ja vien bērna ārsts neiesaka pārtraukt kādu zāļu lietošanu.

Ieteikumi par Kalydeco devām norādīti 1. tabulā.

### 1. tabula. Ieteikumi par devām

Vecums/ķermeņa masa	Rīta deva	Vakara deva
<b>Kalydeco monoterapijā</b>		
No 1 mēneša līdz nepilniem 2 mēnešiem, $\geq 3$ kg	Viena Kalydeco paciņa 13,4 mg granulu	Nav ivakaftora vakara devas.
No 2 mēnešiem līdz nepilniem 4 mēnešiem, $\geq 3$ kg	Viena Kalydeco paciņa 13,4 mg granulu	Viena Kalydeco paciņa 13,4 mg granulu
No 4 mēnešiem līdz nepilniem 6 mēnešiem, $\geq 5$ kg	Viena Kalydeco paciņa 25 mg granulu	Viena Kalydeco 25 mg granulu paciņa
6 mēnešus veci un vecāki, no $\geq 5$ kg līdz $< 7$ kg	Viena Kalydeco paciņa 25 mg granulu	Viena Kalydeco 25 mg granulu paciņa
6 mēnešus veci un vecāki, no $\geq 7$ kg līdz $< 14$ kg	Viena Kalydeco paciņa 50 mg granulu	Viena Kalydeco 50 mg granulu paciņa

<b>Vecums/ķermeņa masa</b>	<b>Rīta deva</b>	<b>Vakara deva</b>
6 mēnešus veci un vecāki, no $\geq 14$ kg līdz $< 25$ kg	Viena Kalydeco paciņa 75 mg granulu	Viena Kalydeco 75 mg granulu paciņa
6 mēnešus veci un vecāki, $\geq 25$ kg	Lūdzam skatīt Kalydeco tablešu lietošanas instrukciju	
<b>Kalydeco kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru</b>		
No 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem, no 10 kg līdz $< 14$ kg	Viena ivakaftora 60 mg/tezakaftora 40 mg/ eleksakaftora 80 mg granulu paciņa	Viena Kalydeco 59,5 mg granulu paciņa
No 2 gadiem līdz nepilniem 6 gadiem, $\geq 14$ kg	Viena ivakaftora 75 mg/tezakaftora 50 mg/ eleksakaftora 100 mg granulu paciņa	Viena Kalydeco 75 mg granulu paciņa

Dodiet bērnam rīta un vakara granulu devu ar aptuveni 12 stundu intervālu.

**Ja Jūsu bērnam ir aknu darbības traucējumi**, iespējams, ka bērna ārstam vajadzēs Kalydeco devu samazināt, jo Jūsu bērna aknas zāles neizvadīs tikpat ātri, kā tas notiek bērniem, kam aknu darbība ir normāla.

- **Vidēji smagi aknu darbības traucējumi bērniem no 6 mēnešu vecuma:** devu var samazināt līdz vienai pusei no iepriekšējā tabulā norādītās devas, kas ir viena paciņa vienreiz dienā.
- **Smagi aknu darbības traucējumi bērniem no 6 mēnešu vecuma:** lietošana nav ieteicama, taču bērna ārsts izlems, vai Jūsu bērnam ir piemēroti lietot šīs zāles, un šādā gadījumā deva (kā norādīts iepriekšējā tabulā) jāsamazina līdz vienai paciņai katru otro dienu.
- **Aknu darbības traucējumi bērniem vecumā no 1 mēneša līdz 6 mēnešiem:** lietošana nav ieteicama.

Kalydeco lieto iekšķīgi.

Katra paciņa ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Dodot Kalydeco bērnam:

- Granulu paciņa jāsatver tā, ka griešanas līnija ir augšpusē.
- Paciņa uzmanīgi jāsapurina, lai saturs sabirtu vienkopus.
- Paciņa jāatver, noplēšot vai nogriežot pa griešanas līniju.
- Viss paciņas saturs jāsamaisa ar 5 mililitriem vecumgrupai piemērotas mīksta pārtikas vai šķidruma. Ēdienam vai šķidrumam jābūt istabas temperatūrā vai vēsākam. Vecumgrupai piemērota mīksta pārtika vai šķidrums var būt, piemēram, sablendēti augļi vai dārzeņi, jogurts, ābolu biezenis, ūdens, piens, mātes piens, mākslīgā piena maisījums zīdaiņiem vai sula.
- Maisījums uzreiz pēc samaisīšanas jādod bērnam. Ja tas nav iespējams, tad tas jādod tuvākās stundas laikā pēc samaisīšanas. Jāpārlicinās, ka viss maisījums nekavējoties tiek norīts.
- Tieši pirms vai tūlīt pēc devas norīšanas bērnam jāēd taukus saturošs ēdiens vai uzkoda (daži piemēri sniegti tālāk).

Ēdieni un uzkodas, kuru sastāvā ir tauki: ar sviestu vai eļļu pagatavotie vai tādi, kuru sastāvā ir olas.

Citi ēdieni, kuru sastāvā ir tauki:

- siers, pilnpiens, pilnpiena produkti, jogurts, mātes piens, mākslīgā piena maisījums zīdaiņiem, šokolāde;
- gaļa, treknas zivis;
- avokado, humuss, produkti no sojas (tofu);
- rieksti, uzturā lietojamas tāfelītes vai dzērieni, kuru sastāvā ir tauki.



## **Ja bērns lietojis vairāk Kalydeco nekā viņam/viņai noteikts**

Bērnam var rasties blakusparādības, tostarp 4. punktā norādītās. Ja radušās blakusparādības, konsultējieties ar bērna ārstu vai farmaceitu, lai saņemtu padomu. Ja iespējams, paņemiet līdzīgu bērna zāles un šo lietošanas instrukciju.

## **Ja esat aizmirsis iedot bērnam Kalydeco**

Dodiet bērnam izlaisto devu, ja kopš izlaistās devas lietošanas laika pagājušas mazāk par 6 stundām. Pretējā gadījumā gaidiet līdz nākamās devas parastajam ieplānotajam laikam. Nedodiet bērnam dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

## **Ja pārtraucat savam bērnam dot Kalydeco**

Dodiet bērnam Kalydeco tik ilgi, cik ieteicis ārsts. Nepārtrauciet zāļu došanu, ja bērna ārsts nav licis to darīt. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet sava bērna ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nopietnas blakusparādības**

Sāpes kuņģī (vēderā) un paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs.

### **Aknu darbības traucējumu iespējamās pazīmes**

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs ir bieža parādība pacientiem ar CF, un par to ir ziņots arī pacientiem, kas lieto Kalydeco vienu pašu vai kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru.

**Pacientiem, kas lietoja Kalydeco kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru un kuriem ir smaga aknu slimība, ir ziņots par aknu bojājumiem vai aknu darbības pasliktināšanos.** Aknu darbības pasliktināšanās var būt nopietna un tai var būt vajadzīga transplantācija.

Šādas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes:

- sāpes vai diskomforta sajūta labās pakrūtes (vēdera augšdaļas) rajonā;
- ādas vai acu baltās daļas dzelte;
- ēstgribas zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- tumšas krāsas urīns.

### **Depresija**

Depresijas pazīmes ir skumjš vai izmainīts garastāvoklis, trauksme, emocionāla diskomforta sajūta.

Ja bērnam parādās kas tāds, **nekavējoties pastāstiet bērna ārstam.**

### **Ļoti biežas blakusparādības (var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)**

- Augšējo elpceļu infekcija (saaukstēšanās), tostarp iekaisis kakls un aizlikts deguns
- Galvassāpes
- Reibonis
- Caureja
- Sāpes kuņģī vai vēderā
- Baktēriju veida izmaiņas krēpu uzsējumā
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (aknu stresa pazīmes)
- Izsitumi

**Biežas** blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- Iesnas
- Sāpes ausī, nepatīkama sajūta ausī
- Zvanišana ausī
- Apsārtums ausī
- Iekšējās auss bojājums (reibonis vai griešanās sajūta)
- Deguna blakusdobumu darbības traucējumi (aizlikti deguna blakusdobumi)
- Apsārtums rīklē
- Veidojumi krūšu dziedzeros
- Slikta dūša (nelabums)
- Gripa
- Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)
- Patoloģiska elpošana (elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana)
- Gāzu veidošanās (flatulence)
- Plankumi (akne)
- Ādas nieze
- Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asins analīzēs (muskuļaudu sairšanas pazīme)

**Retākas** blakusparādības (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

- Aizlikta auss
- Krūšu dziedzeru iekaisums
- Krūšu palielināšanās vīriešiem
- Krūšu galu izmaiņas vai sāpes
- Sēkšana
- Asinsspiediena paaugstināšanās

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Aknu bojājums
- Paaugstināts bilirubīna līmenis (aknu enzīmu pārbaude asinīs)

### **Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem**

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ir līdzīgas pieaugušiem pacientiem novērotajām. Tomēr paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs biežāk konstatēts maziem bērniem.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar sava bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Kalydeco**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, maciņa un paciņas etiķetes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Pierādīts, ka pēc sajaukšanas maisījums ir stabils vienu stundu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Kalydeco satur

Aktīvā viela ir ivakaftors.

Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā:

Katra paciņa satur 13,4 mg ivakaftora.

Kalydeco 25 mg granulas paciņā:

Katra paciņa satur 25 mg ivakaftora.

Kalydeco 50 mg granulas paciņā:

Katra paciņa satur 50 mg ivakaftora.

Kalydeco 59,5 mg granulas paciņā:

Katra paciņa satur 59,5 mg ivakaftora.

Kalydeco 75 mg granulas paciņā:

Katra paciņa satur 75 mg ivakaftora.

Citas sastāvdaļas ir: bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromelozes acetāta sukcināts, laktozes monohidrāts, magnija stearāts, mannīts, sukraloze un nātrija laurilsulfāts (E487).

Skatīt 2. punkta beigās – Kalydeco satur laktozi un nātriju.

### Kalydeco ārējais izskats un iepakojums

Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā ir baltas līdz pelēkbaltas granulas.

Kalydeco 25 mg granulas paciņā ir baltas līdz pelēkbaltas granulas.

Kalydeco 50 mg granulas paciņā ir baltas līdz pelēkbaltas granulas.

Kalydeco 59,5 mg granulas paciņā ir baltas līdz pelēkbaltas granulas.

Kalydeco 75 mg granulas paciņā ir baltas līdz pelēkbaltas granulas.

Granulas ir fasētas paciņās.

Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā, Kalydeco 25 mg granulas paciņā, Kalydeco 50 mg granulas paciņā un Kalydeco 75 mg granulas paciņā:

Iepakojuma lielums ir 56 paciņas (satur 4 atsevišķus maciņus ar 14 paciņām katrā maciņā).

Kalydeco 13,4 mg granulas paciņā, Kalydeco 59,5 mg granulas paciņā un Kalydeco 75 mg granulas paciņā:

Iepakojuma lielums ir 28 paciņas (satur 4 atsevišķus maciņus ar 7 paciņām katrā maciņā).

## Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

## Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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/Рuh:  
+353 (0) 1 761 7299

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **Italia**

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

## Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.