

**הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא**  
(מעודכן 05.2013)

**אושר – 6.16**

תאריך: 29.05.2016

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום: **Kalydeco 150 mg** 153 89 34269 00-01-02-03

שם בעל הרישום: **ורטקס פרמאסוטיקלס (יו.קיי) לימיטד**

**טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !**

ההחמרות המבוקשות		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
<p align="center"><b>Posology and method of administration</b></p>	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Adults, adolescents and children aged 6 years and older</i></p> <p>The recommended dose is 150 mg taken orally every 12 hours (300 mg total daily dose).</p> <p>Kalydeco should be taken with fat-containing food. Meals and snacks recommended in CF guidelines or meals recommended in standard nutritional guidelines contain adequate amounts of fat. Examples of meals that contain fat are those prepared with butter or oils or those containing eggs, cheeses, nuts, whole milk, or meats. Food containing grapefruit or Seville oranges should be avoided during treatment with Kalydeco (see section 4.5).</p>	<p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p><u>Posology</u></p> <p><i>Adults, adolescents and children aged 6 years and older</i></p> <p>The recommended dose of <b>Kalydeco tablets</b> is 150 mg taken orally every 12 hours (300 mg total daily dose) <b>with fat-containing food.</b></p> <p><b>Missed dose</b> If a dose is missed within 6 hours of the time it is usually taken, the patient should be told to take it as soon as possible and then take the next dose at the regularly scheduled time. If more than 6 hours have passed since the time the dose is usually taken, the patient should be told to wait until the next scheduled dose. <b>Kalydeco should be taken with fat-containing food. Meals and snacks recommended in CF guidelines or meals recommended in standard nutritional guidelines contain</b></p>

adequate amounts of fat. Examples of meals that contain fat are those prepared with butter or oils or those containing eggs, cheeses, nuts, whole milk, or meats. Food containing grapefruit or Seville oranges should be avoided during treatment with Kalydeco (see section 4.5).

#### Special populations

##### *Hepatic impairment*

No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A). A reduced dose of 150 mg once daily is recommended in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), a reduced dose of 150 mg once daily is recommended.

There is no experience of the use of Kalydeco in patients with severe hepatic impairment. The use of Kalydeco in these patients is and therefore its use is not recommended unless the benefits outweigh the risks. In such cases, the starting dose should be 150 mg every other day. Dosing intervals should be modified according to clinical response and tolerability (see sections 4.4 and 5.2).

##### *Concomitant use of CYP3A inhibitors*

When co-administered with strong inhibitors of CYP3A (e.g., ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telithromycin and clarithromycin), Kalydeco dose should be administered at a dose of reduced to 150 mg twice a week (see sections 4.4 and 4.5).

#### Special populations

##### *Hepatic impairment*

No dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A). A reduced dose of 150 mg once daily is recommended in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B). There is no experience of the use of Kalydeco in patients with severe hepatic impairment. The use of Kalydeco in these patients is therefore not recommended unless the benefits outweigh the risks. In such cases, the starting dose should be 150 mg every other day. Dosing intervals should be modified according to clinical response and tolerability (see sections 4.4 and 5.2).

##### *Concomitant use of CYP3A inhibitors*

When co-administered with strong inhibitors of CYP3A (e.g., ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telithromycin and clarithromycin), Kalydeco should be administered at a dose of 150 mg twice a week (see sections 4.4 and 4.5).

When co-administered with moderate inhibitors of CYP3A (e.g., fluconazole, erythromycin), Kalydeco should be administered at a single daily dose of 150 mg

<p>When co-administered with moderate inhibitors of CYP3A (e.g., fluconazole, erythromycin), the Kalydeco dose should be administered at a single daily dose of reduced to 150 mg once daily (see sections 4.4 and 4.5).</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Kalydeco in children aged less than 6 years have not been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u> For oral use.</p> <p><b>Kalydeco should be taken with fat-containing food.</b></p> <p><b>Food containing grapefruit or Seville oranges should be avoided during treatment with Kalydeco (see section 4.5).</b></p>	<p>(see sections 4.4 and 4.5).</p> <p><i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of Kalydeco in children aged less than 6 years have not been established. No data are available.</p> <p><u>Method of administration</u> For oral use. Patients should be instructed to swallow the tablets whole (e.g., patients should not chew, break or dissolve the tablet).</p>	
<p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b> In study 5, four patients with the G970R mutation were included. In three of four patients the improvement change in the sweat chloride test was &lt;5 mmol/L and this group did not demonstrate a clinically relevant improvement in FEV<sub>1</sub> after 8 weeks of treatment. Clinical efficacy in patients with the G970R mutation of the CFTR gene could not be established (see section 5.1).</p> <p>Efficacy results from a Phase 2 study in patients with CF who are homozygous for the F508del mutation in the CFTR gene showed no statistically significant difference in FEV<sub>1</sub> over 16 weeks of ivacaftor treatment compared to placebo (see section 5.1). Ivacaftor has</p>	<p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b> In study 5, four patients with the G970R mutation were included. In three of four patients the improvement in the sweat chloride test was &lt;5 mmol/L and this group did not demonstrate a clinically relevant improvement in FEV<sub>1</sub> after 8 weeks of treatment. Clinical efficacy in patients with the G970R mutation of the CFTR gene could not be established (see section 5.1).</p> <p>Efficacy results from a Phase 2 study in patients with CF who are homozygous for the F508del mutation in the CFTR gene showed no statistically significant difference in FEV<sub>1</sub> over 16 weeks of ivacaftor treatment compared to placebo (see section 5.1). Ivacaftor has not been studied in other</p>	<p><b>Special warnings and precautions for use</b></p>

<p><del>not been studied in other populations of patients with CF.</del> Therefore, use of Kalydeco in these patients is not recommended.</p> <p><u>Effect on liver function tests</u> Moderate transaminase (alanine transaminase [ALT] or aspartate transaminase [AST]) elevations are common in subjects with CF. <del>In placebo-controlled studies (studies 1 and 2) Overall, the incidence and clinical features of transaminase elevations (&gt;3 x upper limit of normal [ULN]) in clinical trials</del> were similar between subjects in the ivacaftor and placebo treatment groups (see section 4.8). In the subset of patients with a medical history of elevated transaminases, increased ALT or AST has been reported more frequently in patients receiving ivacaftor compared to placebo. Therefore, liver function tests are recommended <del>for all patients</del> prior to initiating ivacaftor, every 3 months during the first year of treatment, and annually thereafter. <del>For all patients with a history of transaminase elevations, more frequent monitoring of liver function tests should be considered. Patients who develop unexplained increased transaminase levels during treatment should be closely monitored until the abnormalities resolve and consideration should be given to the continuation of treatment after assessment of the individual benefits and risks.</del></p> <p><del>Patients who develop increased transaminase levels should be monitored closely</del></p>	<p>populations of patients with CF. Therefore, use of Kalydeco in these patients is not recommended.</p> <p><u>Effect on liver function tests</u> Moderate transaminase (alanine transaminase [ALT] or aspartate transaminase [AST]) elevations are common in subjects with CF. Overall, the incidence and clinical features of transaminase elevations in clinical trials were similar between subjects in the ivacaftor and placebo treatment groups (see section 4.8). In the subset of patients with a medical history of elevated transaminases, increased ALT or AST has been reported more frequently in patients receiving ivacaftor compared to placebo. Therefore, liver function tests are recommended prior to initiating ivacaftor, every 3 months during the first year of treatment, and annually thereafter. Patients who develop unexplained increased transaminase levels during treatment should be closely monitored until the abnormalities resolve and consideration should be given to the continuation of treatment after assessment of the individual benefits and risks.</p>
---	--

<p>until the abnormalities resolve. Dosing should be interrupted in patients with ALT or AST of greater than 5 times the ULN. Following resolution of transaminase elevations, the benefits and risks of resuming Kalydeco dosing should be considered.</p>		
<p><b>4.8 Undesirable effects</b>  <i>Transaminase elevations</i>  During the 48-week placebo-controlled Phase 2b/3 clinical studies 1 and 2 in patients aged 6 years and older, up to 48 weeks, the incidence of maximum transaminase (ALT or AST) &gt;8, &gt;5 or &gt;3 x ULN was 1.83.7%, 23.7% and 68.3% in Kalydeco/ivacaftor-treated patients and 1.50%, 2.31.9% and 8.47% in placebo-treated patients, respectively. Three Two patients, 2 (1.5%) one on placebo and 1 (0.5%) one on Kalydeco/ivacaftor, permanently discontinued treatment for elevated transaminases, all each &gt;8 x ULN. No Kalydeco/ivacaftor-treated patients experienced a transaminase elevation &gt;3 x ULN associated with elevated total bilirubin &gt;1.5 x ULN. In Kalydeco/ivacaftor-treated patients, most transaminase elevations up to 5 x ULN resolved without treatment interruption. Kalydeco Ivacaftor dosing was interrupted in most patients with transaminase elevations &gt;5 x ULN. In all instances where dosing was interrupted for elevated transaminases and subsequently resumed, ivacaftor, Kalydeco dosing was able to be resumed successfully (see section 4.4).</p>	<p><b>4.8 Undesirable effects</b>  <i>Transaminase elevations</i>  During the placebo-controlled Phase 2b/3 clinical studies, up to 48 weeks, the incidence of maximum transaminase (ALT or AST) &gt;8, &gt;5 or &gt;3 x ULN was 1.8%, 2.7% and 6.3% in Kalydeco-treated patients and 1.5%, 2.3% and 8.4% in placebo-treated patients, respectively. Three patients, 2 (1.5%) on placebo and 1 (0.5%) on Kalydeco, permanently discontinued treatment for elevated transaminases, all &gt;8x ULN. No Kalydeco-treated patients experienced a transaminase elevation &gt;3x ULN associated with elevated total bilirubin &gt;1.5x ULN. In Kalydeco-treated patients, most transaminase elevations up to 5x ULN resolved without treatment interruption. Kalydeco dosing was interrupted in most patients with transaminase elevations &gt;5x ULN. In all instances where dosing was interrupted for elevated transaminases, Kalydeco dosing was able to be resumed (see section 4.4).</p>	<p><b>Undesirable effects</b></p>

<p><b>5.2 Pharmacokinetic properties</b></p> <p><u>Hepatic impairment</u>  Following a single dose of 150 mg of ivacaftor, subjects with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh Class B, score 7 to 9) had similar ivacaftor <math>C_{max}</math> (mean [<math>\pm</math>SD] of 735 [331] ng/mL) but an approximately two-fold increase in ivacaftor <math>AUC_{0-\infty}</math> (mean [<math>\pm</math>SD] of 16800 [6140] ng*hr/mL) compared with healthy subjects matched for demographics. Simulations for predicting the steady-state exposure of ivacaftor showed that by reducing the dosage from 150 mg q12h to 150 mg once daily, subjects with moderate hepatic impairment would have comparable steady-state <math>C_{min}</math> values as those obtained with a dose of 150 mg q12h in subjects with <del>out-CF hepatic impairment</del>. Therefore <del>in patients with moderate hepatic impairment</del>, a reduced dose of 150 mg once daily is recommended <del>in patients with moderate hepatic impairment</del>. The impact of mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A, score 5 to 6) on the pharmacokinetics of ivacaftor has not been studied, but the increase in ivacaftor <math>AUC_{0-\infty}</math> is expected to be less than two-fold. Therefore, no dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment.</p>	<p><b>5.2 Pharmacokinetic properties</b></p> <p><u>Hepatic impairment</u>  Following a single dose of 150 mg of ivacaftor, subjects with moderately impaired hepatic function (Child-Pugh Class B, score 7 to 9) had similar ivacaftor <math>C_{max}</math> (mean [<math>\pm</math>SD] of 735 [331] ng/mL) but an approximately two-fold increase in ivacaftor <math>AUC_{0-\infty}</math> (mean [<math>\pm</math>SD] of 16800 [6140] ng*hr/mL) compared with healthy subjects matched for demographics. Simulations for predicting the steady-state exposure of ivacaftor showed that by reducing the dosage from 150 mg q12h to 150 mg once daily, subjects with moderate hepatic impairment would have comparable steady-state <math>C_{min}</math> values as those obtained with a dose of 150 mg q12h in subjects with CF. Therefore, a reduced dose of 150 mg once daily is recommended in patients with moderate hepatic impairment. The impact of mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A, score 5 to 6) on the pharmacokinetics of ivacaftor has not been studied, but the increase in ivacaftor <math>AUC_{0-\infty}</math> is expected to be less than two-fold. Therefore, no dose adjustment is necessary for patients with mild hepatic impairment.</p>	<p><b>Pharmacokinetic properties</b></p>
--	---	--

תאריך: 29.05.2016

שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום: Kalydeco 150mg 153 89 34269 00-01-02-03

שם בעל הרישום: ורטקס פרמאסוטיקלס (יו.קיי) לימיטד

**טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד!**

החמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p>קליידקו מכילה את הרכיב הפעיל איבקפטור. איבקפטור פועל ברמה של וסת ההולכה הטרנסממברני של לייפת כיסתית (CFTR); חלבון היוצר תעלה בפני התא המאפשרת לחלקיקים כמו כלוריד להיכנס לתא ולצאת ממנו. עקב מוטציות בגן CFTR (ראה להלן), תנועת הכלוריד מופחתת אצל מי שיש לו לייפת כיסתית (CF). איבקפטור עוזר לחלבון CFTR לא תקינים מסוימים להיפתח לעתים קרובות יותר כדי לשפר את כניסת ויציאת הכלוריד מהתא.</p> <p>קליידקו ניתנת תמיד בשילוב עם התרופות שבהן אתה בדרך כלל משתמש. אתה חייב להמשיך להשתמש בכל התרופות, אלא אם כן הרופא הורה לך להפסיק להשתמש בתרופה כלשהי.</p>	<p>קליידקו משמשת לטיפול בליפת כיסתית (סיסטיק פיברוזיס-CF) במטופלים בני 6 שנים ומעלה שיש להם את אחת המוטציות הבאות בגן CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P או S549N, S549R.</p> <p>קליידקו אינה יעילה בחולי CF שהינם הומוזיגוטיים למוטציה F508del בגן ה-CFTR.</p> <p>קבוצה תרפויטית: פוטנציאטור של החלבון CFTR</p>	<p>1. למה מיועדת התרופה?</p>
<p>רמות גבוהות של אנזימי כבד בדם נראו אצל מספר מטופלים המקבלים איבקפטור. פנה לרופא מיד עם הופעת אחד התסמינים הבאים העשוי להיות סימן לבעיות בכבד:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• כאב או אי-נוחות באזור הבטן הימנית העליונה</li><li>• הצהבה של העור או של החלק הלבן של העין</li><li>• אובדן תיאבון</li><li>• בחילות או הקאות</li><li>• שתן כהה</li><li>• קליידקו מכילה 167 מ"ג לקטוז. אם הרופא אמר לך שיש לך אי-סבילות לסוכרים מסוימים, צור קשר עם הרופא לפני נטילת תרופה זו.</li></ul> <p><b>בדיקות שיש לבצע לפני השימוש בתרופה:</b></p> <p>הרופא יערוך לך כמה בדיקות דם כדי לבדוק את תפקוד הכבד לפני ובזמן נטילת קליידקו,</p>	<p>בעיות בכבד נראו בבדיקות דם של מספר מטופלים המקבלים קליידקו. פנה לרופא מיד עם הופעת אחד התסמינים הבאים העשוי להיות סימן לבעיות בכבד:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• כאב או אי-נוחות באזור הבטן הימנית העליונה</li><li>• הצהבה של העור או של החלק הלבן של העין</li><li>• אובדן תיאבון</li><li>• בחילות או הקאות</li><li>• שתן כהה</li><li>• קליידקו מכילה 167 מ"ג לקטוז. אם הרופא אמר לך שיש לך אי-סבילות לסוכרים מסוימים, צור קשר עם הרופא לפני נטילת תרופה זו.</li></ul> <p><b>בדיקות שיש לבצע לפני השימוש בתרופה:</b></p> <p>הרופא יערוך לך בדיקות דם כדי לבדוק את תפקוד הכבד בזמן נטילת קליידקו, בעיקר במהלך השנה</p>	<p>2. לפני שימוש בתרופה</p>

<p>בעיקר במהלך השנה הראשונה ובמיוחד אם בעבר היו לך רמות גבוהות של אנזימי כבד.</p> <p>אי תקינות בעדשות העיניים (קטרקט) ללא השפעה על הראייה נצפתה בכמה ילדים הנוטלים קליידקו. הרופא עשוי לבצע בדיקות עיניים מסוימות לפני ובמהלך הטיפול בקליידקו.</p> <p><b>ילדים:</b> לא ידוע אם קליידקו בטוחה ויעילה מתחת ל 6 שנים. לפיכך, קליידקו אינה מיועדת לשימוש בילדים מתחת לגיל 6.</p> <p>אצל חלק מהמטופלים המקבלים איבקפטור נראו רמות גבוהות של אנזימי כבד בדם. פנה מיד לרופא של ילדך אם לילדך יש אחד מהתסמינים הבאים, העלול להיות סימן לבעיות כבד.</p> <p>ליקוי בעדשת העין (ירוד [קטרקט]) נראה בחלק מהילדים שטופלו באיבקפטור (עיין בסעיף "אזהרות").</p>	<p>הראשונה.</p> <p>אי תקינות בעדשות העיניים (קטרקט) ללא השפעה על הראייה נצפו בכמה ילדים הנוטלים קליידקו. הרופא עשוי לבצע בדיקות עיניים מסוימות לפני ובמהלך הטיפול בקליידקו.</p> <p><b>ילדים:</b> לא ידוע אם קליידקו בטוחה ויעילה בילדים מתחת ל 6 שנים. לפיכך, קליידקו אינה מיועדת לשימוש בילדים מתחת לגיל 6.</p>	
<p>תמיד יש להשתמש בתרופה בדיוק לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.</p> <p>המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. <b>המינון המומלץ</b> הוא טבלייה אחת (150 מ"ג) כל 12 שעות (סה"כ 2 טבליות [300 מ"ג] ליום) עם מזון המכיל שומן.</p> <p>אם אתה סובל מבעיות כבד, הרופא עשוי להפחית את המינון לטבלייה אחת (150 מ"ג) ליום כיון שהכבד שלך אינו מפנה את קליידקו באותה מהירות כמו באנשים מבעיות מתונות או חמורות בתפקוד הכבד.</p> <p><b>אין לעבור על המנה המומלצת.</b></p> <p><b>קליידקו מיועדת לשימוש פומי.</b></p> <p>דוגמאות לארוחות המכילות שומן או חטיפים המכילים שומן כוללות ארוחות שהוכנו תוך שימוש בחמאה או שמנים או ארוחות המכילות ביצים. מזונות אחרים המכילים שומן הם:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• גבינה, חלב מלא, מוצרי חלב מחלב מלא, יוגורט, שוקולד</li> <li>• בשרים, דגים שמנוניים</li> <li>• אבוקדו, חומס, מוצרי סויה (טופו)</li> <li>• אגוזים למיניהם, חטיפי בריאות</li> </ul>	<p>תמיד יש להשתמש בתרופה בדיוק לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.</p> <p>המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. <b>המינון המקובל</b> של קליידקו בדרך כלל למטופלים מגיל 6 ומעלה הוא טבלייה אחת (150 מ"ג) כל 12 שעות (סה"כ 2 טבליות שהן 300 מ"ג ליום).</p> <p>אם אתה סובל מבעיות כבד, הרופא עשוי להפחית את המינון לטבלייה אחת (150 מ"ג) ליום כיון שהכבד שלך אינו מפנה את קליידקו באותה מהירות כמו באנשים שאינם סובלים מבעיות מתונות או חמורות בתפקוד הכבד.</p> <p><b>אין לעבור על המנה המומלצת.</b></p> <p>בלע טבלייה אחת (150 מ"ג) של קליידקו כל 12 שעות עם מזון המכיל שומן. ארוחות וחטיפים המומלצים בהנחיות לטיפול ב-CF או ארוחות המומלצות בהנחיות תזונה רגילות מכילות כמות מספקת של שומן. דוגמאות לארוחות המכילות שומן כוללות ארוחות המכילות חמאה או שמנים או המכילות ביצים, גבינות, חלב מלא ובשרים. <u>נטילת קליידקו עם מזון המכיל שומן חשובה על מנת להגיע לרמות הנכונות של התרופה בגופך.</u></p> <p>ניתן להיעזר במספריים על מנת להפריד את חלקי המגשית.</p>	<p>3. <b>איך תשתמש בתרופה?</b></p>



<p>או משקאות בריאות מכילי שומן</p>		
<p>תופעות הלוואי הרציניות כוללות <b>כאבי בטן</b>. אם יש לך אחת מהתופעות האלה, פנה לרופא.</p> <p><b>תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• זיהום בדרכי הנשימה העליונות (הצטננות), כולל: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ כאב גרון</li> <li>◦ גודש באף</li> </ul> </li> <li>• כאב ראש</li> <li>• סחרחורת</li> <li>• שלשול</li> </ul> <p>פריחה</p>	<p><b>תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• זיהום בדרכי הנשימה העליונות (הצטננות), כולל: <ul style="list-style-type: none"> <li>• כאב גרון</li> <li>• גודש באף</li> </ul> </li> <li>• כאב ראש</li> <li>• סחרחורת</li> <li>• כאב בטן</li> <li>• שלשול</li> </ul> <p>פריחה</p>	<p>4. תופעות לוואי</p>