

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 150 mg iwakaftoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletką powlekana zawiera 167,2 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana (tabletką).

Jasnoniebieska tabletką powlekana w kształcie kapsułki, z czarnym nadrukiem „V 150” na jednej stronie i bez nadruku na drugiej stronie (16,5 mm x 8,4 mm o zmodyfikowanym kształcie tabletki).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kalydeco w postaci tabletek wskazany jest w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą (*ang.*: *Cystic Fibrosis*, CF) w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji brankowania genu *CFTR* (klasy III): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* lub *S549R* (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Produkt leczniczy Kalydeco w postaci tabletek wskazany jest również w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku 18 lat i starszych z mutacją *R117H* genu *CFTR* (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Tabletki Kalydeco są również wskazane do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotami pod względem mutacji *F508del* lub którzy są heterozygotami pod względem mutacji *F508del* i mają jedną z następujących mutacji genu *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* i *3849+10kbC→T*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Kalydeco powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody, w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji genu *CFTR* (patrz punkt 4.1). Należy określić fazę wariantu poliT zidentyfikowanego z mutacją *R117H* zgodnie z lokalnymi zaleceniami klinicznymi.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Kalydeco w monoterapii

Zalecana dawka dla dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 6 lat oraz o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg to jedna tabletka produktu leczniczego Kalydeco 150 mg przyjmowana doustnie co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg) z posiłkiem zawierającym tłuszcze (patrz „Sposób podawania”).

Produkt leczniczy Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor

Zalecana dawka dla osób dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat to jedna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru przyjmowana rano oraz jedna tabletka produktu leczniczego Kalydeco 150 mg przyjmowana wieczorem, po około 12 godzinach z posiłkiem zawierającym tłuszcze (patrz „Sposób podawania”).

Pominięcie dawki

Jeżeli pacjent pominie dawkę, a od czasu, kiedy powinna ona zostać przyjęta upłynęło mniej niż 6 godzin, powinien przyjąć pominiętą dawkę tak szybko jak to możliwe, a kolejną przyjąć zgodnie z planem. Jeżeli od czasu, kiedy powinna zostać przyjęta dawka upłynęło więcej niż 6 godzin, pacjent powinien poczekać do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki.

Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Kalydeco w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor należy poinstruować, by nie przyjmowali jednocześnie więcej niż jednej dawki dowolnej z tabletek.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A

Produkt leczniczy Kalydeco w monoterapii

W przypadku skojarzonego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna), dawkę produktu leczniczego Kalydeco należy zmniejszyć do 150 mg dwa razy w tygodniu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Podczas skojarzonego podawania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. flukonazol, erytromycyna), dawkę produktu leczniczego Kalydeco należy zmniejszyć do 150 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Produkt leczniczy Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor

W przypadku skojarzonego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A nie należy podawać dawki wieczornej produktu leczniczego Kalydeco (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jedną tabletkę zawierającą 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru należy przyjmować dwa razy w tygodniu, w odstępie około 3–4 dni. Podczas skojarzonego podawania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A dawkę produktu leczniczego Kalydeco oraz produktu złożonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor należy dostosować zgodnie z zaleceniami w tabeli 1 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A				
	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4*
Dawka poranna				
Tabletki zawierające 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	✓	-	✓	-
Tabletki zawierające 150 mg iwakaftoru	-	✓	-	✓
Dawka wieczorna				
Tabletki zawierające 150 mg iwakaftoru	-	-	-	-
*Kontynuować podawanie tabletek zawierających 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru lub tabletek zawierających 150 mg iwakaftoru w naprzemienne dni.				

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku leczonych iwakaftorem (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor). Uważa się, że nie ma konieczności zmiany dawkowania, jeśli jednocześnie nie występują umiarkowane zaburzenia czynności wątroby. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4. i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) należy zmniejszyć dawkę (patrz tabela 2). Brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Kalydeco w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów, chyba że korzyści wynikające ze stosowania przewyższają ryzyko (patrz tabela 2 oraz punkty 4.4 i 5.2).

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Kalydeco w monoterapii i w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

	Produkt leczniczy Kalydeco w monoterapii	Produkt leczniczy Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor
Łagodne (klasa A w skali Childa-Pugha)	Dostosowywanie dawki nie jest konieczne.	Dostosowywanie dawki nie jest konieczne.
Umiarkowane (klasa B w skali Childa-Pugha)	Jedna tabletką zawierająca 150 mg iwakaftoru raz na dobę	Jedna tabletką zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę
Ciężkie (klasa C w skali Childa-Pugha)	Dawka początkowa: Jedna tabletką zawierająca 150 mg iwakaftoru co drugi dzień. Odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami należy modyfikować w zależności od odpowiedzi klinicznej na produkt leczniczy i tolerancji.	Dawka początkowa: Jedna tabletką zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru na dobę. Odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami należy modyfikować w zależności od odpowiedzi klinicznej na produkt leczniczy i tolerancji.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kalydeco w monoterapii u dzieci w wieku poniżej 2 lat z mutacją bramkowania (klasy III). Dane nie są dostępne.

Nie jest możliwe podanie odpowiedniej dawki dzieciom w wieku poniżej 6 lat i o masie ciała mniejszej niż 25 kg z zastosowaniem produktu Kalydeco w postaci tabletek.

Nie określono skuteczności produktu leczniczego Kalydeco w monoterapii u pacjentów w wieku poniżej 18 lat z mutacją *R117H* genu *CFTR*. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.4, 4.8 i 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem.

Tabletki Kalydeco należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

W trakcie leczenia należy unikać pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty lub gorzkie pomarańcze (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach 1, 2, 5 i 6 uczestniczyli jedynie pacjenci z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania (klasy III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* lub z mutacją *R117H* co najmniej jednego allelu genu *CFTR* (patrz punkt 5.1).

Do badania 5 włączono czterech pacjentów z mutacją *G970R*. U trzech z czterech pacjentów zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie wynosiła <5 mmol/l i u tych pacjentów po 8 tygodniach leczenia nie wykazano istotnej klinicznie poprawy w zakresie wartości FEV₁ (natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, *ang. forced expiratory volume exhaled in the first second*). Niemożliwe było określenie skuteczności klinicznej u pacjentów z mutacją *G970R* genu *CFTR* (patrz punkt 5.1).

Wyniki badania skuteczności pochodzące z badania klinicznego II fazy z udziałem pacjentów z mukowiscydozą, homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* genu *CFTR*, nie wykazały statystycznie istotnej różnicy parametru FEV₁ w trakcie 16 tygodni stosowania iwakaftoru, w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Kalydeco w monoterapii u tych pacjentów.

Nie wykazano skuteczności u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat z mukowiscydozą z mutacją *R117H*, ponieważ do badania 6 włączono tylko dwie osoby z grupy młodzieży (patrz punkt 5.1).

W mniejszym zakresie potwierdzono pozytywny wpływ iwakaftoru u pacjentów z mutacją *R117H-7T* związaną z chorobą o łagodniejszym przebiegu (patrz punkt 5.1). Jeśli jest to możliwe, należy określić fazę wariantu poliT zidentyfikowanego z mutacją *R117H*, ponieważ może być to pomocne podczas oceny zasadności leczenia pacjentów z mutacją *R117H* (patrz punkt 4.2).

Produktu leczniczego Kalydeco w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor nie należy przepisywać pacjentom chorym na mukowiscydozę będącym heterozygotami pod względem mutacji *F508del* i mającym drugą mutację genu *CFTR* niewymienioną w punkcie 4.1.

Wpływ na wyniki testów czynnościowych wątroby

U pacjentów z mukowiscydozą umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) występuje często. U niektórych pacjentów leczonych iwakaftorem w monoterapii oraz w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor obserwowano zwiększenie

aktywności aminotransferaz. Z tego względu, przed rozpoczęciem stosowania iwakaftoru, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach, zaleca się przeprowadzenie u wszystkich pacjentów prób czynnościowych wątroby. U wszystkich pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie prób czynnościowych wątroby. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT $> 5 \times$ GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT $> 3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $> 2 \times$ GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor, u pacjentów z mukowiscydozą po przebytych przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie produktu u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z cyklosporyną lub takrolimusem, patrz punkt 4.5.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Induktory CYP3A

Ekspozycja na iwakaftor może zmniejszyć się podczas jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A, co w rezultacie może prowadzić do utraty skuteczności iwakaftoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Kalydeco (w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor) z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Inhibitory CYP3A

Podczas jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu Kalydeco (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor; patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci leczonych iwakaftorem, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor. Choć w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem. U dzieci, u których rozpoczynane jest leczenie iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia, czy to w monoterapii, czy w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor (patrz punkt 5.3).

Laktoza

Produkt Kalydeco zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Iwakaftor jest substratem CYP3A4 i CYP3A5. Jest on słabym inhibitorem CYP3A, P-gp i potencjalnym inhibitorem CYP2C9. W badaniach *in vitro* wykazano, że iwakaftor nie jest substratem OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. Nie wiadomo, czy iwakaftor i (lub) jego metabolity są substratami BCRP.

Produkty lecznicze wpływające na farmakokinetykę iwakaftoru:

Induktory CYP3A

Jednoczesne stosowanie iwakaftoru z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A, zmniejszyło ekspozycję na iwakaftor (AUC) o 89% i zmniejszyło ekspozycję na hydroksymetyloiwakaftor (M1) w mniejszym stopniu niż na iwakaftor. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Kalydeco (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor) z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku stosowania produktu leczniczego Kalydeco (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor) z umiarkowanie silnymi i słabymi induktorami CYP3A.

Inhibitory CYP3A

Iwakaftor jest wrażliwym substratem CYP3A. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, zwiększa ekspozycję na iwakaftor (mierzoną jako pole powierzchni pod krzywą [AUC]) 8,5-krotnie i zwiększa ekspozycję na M1 w mniejszym stopniu niż na iwakaftor. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna, zaleca się zmniejszenie dawki produktu Kalydeco (stosowanego w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor; patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP3A, zwiększa ekspozycję na iwakaftor 3-krotnie i zwiększa ekspozycję na M1 w mniejszym stopniu niż na iwakaftor. U pacjentów stosujących jednocześnie średniej mocy inhibitory CYP3A, takie jak flukonazol i erytromycyna, zaleca się zmniejszenie dawki produktu Kalydeco (stosowanego w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor; patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie iwakaftoru z sokiem grejpfrutowym, który zawiera jeden lub więcej składników umiarkowanie hamujących CYP3A, może zwiększać ekspozycję na iwakaftor. W trakcie leczenia produktem Kalydeco (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor) należy unikać posiłków lub napojów zawierających grejpfruta lub gorzkie pomarańcze (patrz punkt 4.2).

Cyprofloksacyna

Jednoczesne stosowanie iwakaftoru z cyprofloksacyną nie wpływało na ekspozycję na iwakaftor. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Kalydeco (stosowanego w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor) podczas jednoczesnego stosowania z cyprofloksacyną.

Produkty lecznicze, na których farmakokinetykę wpływa iwakaftor:

Podawanie iwakaftoru może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na produkty lecznicze będące wrażliwymi substratami CYP3A, P-gp i (lub) CYP2C9, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych.

Substraty CYP2C9

Iwakaftor może hamować CYP2C9. Z tego względu w trakcie stosowania produktu leczniczego Kalydeco (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor) jednocześnie z warfaryną zaleca się kontrolę międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR). Inne produkty lecznicze, w przypadku których może dojść do zwiększenia ekspozycji, to glimepiryd i glipizyd. Należy je stosować z zachowaniem ostrożności.

Digoksyna i inne substraty P-gp

Równoczesne podawanie z digoksyną, będącą substratem P-gp wrażliwym na zmiany jej aktywności, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia ekspozycji na digoksynę. Jest to zgodne z obserwowanym słabym hamowaniem aktywności P-gp przez iwakaftor. Podawanie produktu leczniczego Kalydeco (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor) może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na produkty lecznicze będące wrażliwymi substratami P-gp, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność oraz odpowiednio monitorować stan pacjenta podczas jednoczesnego stosowania z digoksyną lub innymi substratami P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus lub takrolimus.

Substraty CYP3A

Jednoczesne podawanie midazolamu (doustne), czulego substratu CYP3A, zwiększało ekspozycję na midazolam 1,5-krotnie, co potwierdzałoby słabe działanie hamujące iwakaftoru na CYP3A. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki substratów CYP3A, takich jak midazolam, alprazolam, diazepam lub triazolam, gdy są one jednocześnie stosowane z iwakaftorem (podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor).

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania iwakaftoru (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogen/progesteron. Wykazano, że nie wywiera on istotnego wpływu na ekspozycję na doustne środki antykoncepcyjne. Z tego względu nie ma konieczności dostosowania dawkowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania iwakaftoru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Kalydeco w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy iwakaftor/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie iwakaftoru do mleka samic szczurów w okresie laktacji. W związku z tym nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie

produktu Kalydeco, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu iwakaftoru na płodność u ludzi. Iwakaftor miał wpływ na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Kalydeco wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Iwakaftor może powodować zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Dlatego pacjentom, u których wystąpiły zawroty głowy, należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Według danych zebranych z 48-tygodniowych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy, do najczęściej występujących działań niepożądanych, obserwowanych z częstością co najmniej 3% do 9% większą niż w grupie placebo, u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących iwakaftor, należały: ból głowy (23,9%), ból jamy ustnej i gardła (22,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (22,0%), niedrożność nosa (20,2%), ból brzucha (15,6%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,7%), biegunka (12,8%), zawroty głowy (9,2%), wysypka (12,8%) oraz bakterie w płwocinie (12,8%). Zwiększona aktywność aminotransferaz wystąpiła u 12,8% pacjentów otrzymujących iwakaftor wobec 11,5% pacjentów otrzymujących placebo.

U pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były niedrożność nosa (26,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (23,5%), zwiększona aktywność aminotransferaz (14,7%), wysypka (11,8%) oraz bakterie w płwocinie (11,8%).

Ciężkie działania niepożądane u pacjentów otrzymujących iwakaftor obejmowały ból brzucha oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 3 przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów otrzymujących iwakaftor w monoterapii w badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo i niekontrolowanych). W badaniach tych czas ekspozycji na iwakaftor wynosił od 16 do 144 tygodni. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane podczas stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor również wymieniono w tabeli 3. Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	bardzo często
	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	często

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych iwakaftorem w monoterapii lub w skojarzeniu z tezakaftorem		
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	bardzo często
	Zawroty głowy	bardzo często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha	często
	Uczucie dyskomfortu w uchu	często
	Szumy w uszach	często
	Przekrwienie błony bębenkowej	często
	Zaburzenia czynności układu przedsionkowego	często
	Niedrożność przewodu słuchowego	niezbyt często
	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła
	Niedrożność nosa	bardzo często
	Niedrożność zatok	często
	Zaczerwienienie gardła	często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	bardzo często
	Biegunka	bardzo często
	Nudności*	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	bardzo często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Guzy piersi	często
	Zapalenie piersi	niezbyt często
	Ginekomastia	niezbyt często
	Zaburzenia brodawek sutkowych	niezbyt często
	Ból brodawki sutkowej	niezbyt często
Badania diagnostyczne	Bakterie w płwocinie	bardzo często

*Działania niepożądane oraz częstość zgłaszane tylko w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W 48-tygodniowych badaniach klinicznych 1 i 2, kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów w wieku 6 lat i starszych, w których oceniano stosowanie iwakaftoru w monoterapii, częstości występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferazy (AlAT lub AspAT) >8, >5 lub >3 x GGN wynosiły odpowiednio 3,7%, 3,7% oraz 8,3% w grupie pacjentów otrzymujących iwakaftor oraz 1,0%, 1,9% oraz 8,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Dwóch pacjentów, jeden z grupy placebo oraz jeden otrzymujący iwakaftor, trwale przerwał leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz, w obu przypadkach >8 x GGN. U żadnego z pacjentów otrzymujących iwakaftor nie stwierdzono zwiększenia aktywności aminotransferaz >3 x GGN związanego ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej >1,5 x GGN. U pacjentów otrzymujących iwakaftor, w większości przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz do 5-krotnej wartości GGN, zmiany ustępowały samoistnie, bez konieczności przerwania leczenia. Podawanie iwakaftoru było przerywane u większości pacjentów, u których zwiększenie aktywności aminotransferaz było większe niż 5-krotna wartość GGN. We wszystkich przypadkach przerwania podawania ze względu na zwiększoną aktywność aminotransferaz, a następnie wznowienia leczenia, z powodzeniem powrócono do podawania iwakaftoru (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy (trwających do 24 tygodni) dotyczących stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) > 8 , > 5 lub $> 3 \times$ GGN były podobne w przypadku pacjentów otrzymujących produkt złożony zawierający tezakaftor i iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem i placebo i wynosiły 0,2%, 1,0% oraz 3,4% w grupie pacjentów otrzymujących produkt złożony zawierający tezakaftor i iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 0,4%, 1,0% i 3,4% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Jeden pacjent (0,2%) otrzymujący leczenie i 2 pacjentów (0,4%) otrzymujących placebo trwale przerwało leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz. Żaden z pacjentów leczonych skojarzeniem tezakaftoru i iwakaftoru nie przerwał leczenia z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru w monoterapii oceniano u 34 pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat, 61 pacjentów w wieku od 6 do mniej niż 12 lat oraz 94 pacjentów w wieku od 12 do mniej niż 18 lat. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor pochodzą z ocen prowadzonych u 98 pacjentów w wieku od 12 do mniej niż 18 lat.

Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny w grupie dzieci i młodzieży. Jest on również podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów.

W 24-tygodniowym otwartym badaniu klinicznym fazy III dotyczącym stosowania iwakaftoru w monoterapii z udziałem 34 pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat (badanie 7) częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) przekraczającej ponad 3-krotnie GGN wynosiła 14,7% (5/34). U wszystkich 5 pacjentów maksymalna aktywność AlAT lub AspAT przekraczała GGN 8-krotnie i powróciła do stanu początkowego po przerwaniu podawania iwakaftoru w postaci granulatu. Podawanie iwakaftoru zostało trwale przerwane u jednego pacjenta. U dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) $> 3 \times$ GGN wynosiła 15,0% (6/40) u pacjentów otrzymujących iwakaftor oraz 14,6% (6/41) u pacjentów otrzymujących placebo. U jednego pacjenta otrzymującego iwakaftor (2,5%) w tej grupy wiekowej stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT i AspAT $> 8 \times$ GGN. Maksymalne wartości wyników prób czynnościowych wątroby (AlAT lub AspAT) były zasadniczo wyższe u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów. W niemal wszystkich przypadkach przerwania podawania ze względu na zwiększenie aktywności aminotransferaz, a następnie wznowienia leczenia, z powodzeniem powrócono do podawania iwakaftoru (patrz punkt 4.4). Obserwowano przypadki sugerujące wystąpienie objawów po ponownym podaniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje specyficzne antidotum w przypadku przedawkowania iwakaftoru. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające, włącznie z monitorowaniem parametrów czynności życiowych, przeprowadzaniem prób czynnościowych wątroby i obserwacją stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego, Kod ATC: R07AX02

Mechanizm działania

Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. *in vitro* iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych w przypadku występowania określonych mutacji bramkowania (wymienionych w punkcie 4.1) powodujących zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału. Iwakaftor zwiększa również prawdopodobieństwo otwarcia kanału przy mutacji R117H CFTR, przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność).

Odpowiedzi obserwowane *in vitro* dla pojedynczych kanałów metodą „patch clamp” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących nadekspresję białka CFTR z mutacjami niekoniecznie korelują z odpowiedzią farmakodynamiczną obserwowaną *in vivo* (np. stężenie jonów chlorkowych w pocie) lub korzyściami klinicznymi. Dokładny mechanizm wzmocnienia przez iwakaftor działania niezmutowanego i z niektórymi mutacjami białka CFTR w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany.

Działanie farmakodynamiczne

Iwakaftor w monoterapii

W badaniach 1 i 2 z udziałem pacjentów z mutacją *G551D* jednego allelu genu *CFTR* iwakaftor prowadził do szybkiego (15 dni), znacznego (średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w 24 tygodniu w porównaniu do początku badania wynosiła odpowiednio -48 mmol/l [95% CI -51, -45] oraz -54 mmol/l [95% CI -62, -47]) i trwałego (utrzymującego się przez 48 tygodni) zmniejszenia stężenia jonów chlorkowych w pocie.

W części 1 badania 5 z udziałem pacjentów z mutacjami bramkowania genu *CFTR*, innymi niż *G551D*, leczenie iwakaftorem prowadziło do szybkiej (15 dni) oraz znaczącej średniej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w stosunku do wartości początkowej, wynoszącej -49 mmol/l (95% CI -57, -41) w czasie 8 tygodni leczenia. Jednak, u pacjentów z mutacją *G970R-CFTR*, średnia (SD) bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorowych w pocie w tygodniu 8 wyniosła -6,25 (6,55) mmol/l. W drugiej części badania uzyskano wyniki podobne do wyników z pierwszej części. Oznaczone w czasie wizyty kontrolnej po 4 tygodniach (4 tygodnie od zakończenia podawania iwakaftoru) średnie stężenia jonów chlorkowych w pocie pacjentów należących do każdej z grup wykazywały tendencję do powrotu do wartości obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia.

W badaniu 6 z udziałem pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat lub starszych z mutacją *R117H* genu *CFTR*, średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie, od stanu początkowego do 24 tygodnia leczenia, wyniosła -24 mmol/l (95% CI -28, -20).

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor

U pacjentów będących homozygotami pod względem mutacji *F508del* różnica średniej zmiany bezwzględnej stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. między iwakaftorem w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor a placebo wynosiła -10,1 mmol/l (95% CI: -11,4; -8,8).

U pacjentów będących heterozygotami pod względem mutacji *F508del* i z obecnością drugiej mutacji związanej z resztkową aktywnością *CFTR* różnica średniej zmiany bezwzględnej stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 8. wynosiła -9,5 mmol/l (95% CI: -11,7; -7,3) między iwakaftorem w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor a placebo oraz -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7; -2,3) między iwakaftorem a placebo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt leczniczy Kalydeco w monoterapii

Badanie 1 i 2: badania u pacjentów z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania G551D

Skuteczność produktu Kalydeco oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z placebo w grupie kontrolnej, z udziałem klinicznie stabilnych pacjentów z mukowiscydozą z mutacją *G551D* genu *CFTR* w co najmniej jednym allelu, u których wartość natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej FEV₁ była $\geq 40\%$ wartości należnej.

W obu badaniach pacjenci zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej co 12 godzin iwakaftor w dawce 150 mg lub placebo, podawane razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze przez 48 tygodni, jako leczenie dodatkowe do zalecanej terapii mukowiscydozy (np. tobramycyna, dornaza alfa). Stosowanie inhalacji z hipertonicznego roztworu chlorku sodu było niedozwolone.

W badaniu 1 ocenie poddano 161 pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; 122 (75,8%) pacjentów miało mutację *F508del* w drugim allelu. Na początku badania pacjenci w grupie otrzymującej placebo stosowali pewne produkty lecznicze z większą częstością niż pacjenci w grupie otrzymującej iwakaftor. Do tych leków należały: dornaza alfa (73,1% vs. 65,1%), salbutamol (53,8% vs. 42,2%), tobramycyna (44,9% vs. 33,7%) i salmeterol z flutykazonem (41,0% vs. 27,7%). Na początku badania średnia wartość FEV₁ wynosiła 63,6% wartości należnej (zakres od 31,6% do 98,2%), a średni wiek wynosił 26 lat (zakres: od 12 do 53 lat).

W badaniu 2 ocenie poddano 52 pacjentów, którzy zakwalifikowani zostali do badania mając od 6 do 11 lat, ze średnią (SD) masą ciała 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) pacjentów miało mutację *F508del* w drugim allelu. Na początku badania średnia wartość FEV₁ wynosiła 84,2% wartości należnej (zakres od 44,0% do 133,8%), a średni wiek wynosił 9 lat (zakres od 6 do 12 lat); u 8 (30,8%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo i 4 (15,4%) pacjentów z grupy otrzymującej iwakaftor wartość FEV₁ wynosiła mniej niż 70% wartości należnej na początku badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności w obydwu badaniach była wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24 tygodnia leczenia.

Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo dla średniej bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24 tygodnia, wynosiła 10,6 punktów procentowych (8,6; 12,6) w badaniu 1 i 12,5 punktów procentowych (6,6; 18,3) w badaniu 2. Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo dla średniej względnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24 tygodnia, wynosiła 17,1% (13,9; 20,2) w badaniu 1 i 15,8% (8,4; 23,2) w badaniu 2. Wartość średnia zmiany FEV₁ (l) od początku badania do 24 tygodnia wynosiła 0,37 l w grupie otrzymującej iwakaftor i 0,01 l w grupie placebo w badaniu 1, oraz 0,30 l w grupie otrzymującej iwakaftor i 0,07 l w grupie placebo w badaniu 2. W obu badaniach poprawa FEV₁ następowała szybko (dzień 15) i utrzymywała się przez 48 tygodni.

Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo dla średniej wartości bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24 tygodnia, wynosiła 11,9 punktów procentowych (5,9; 17,9) u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat w badaniu 1. Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo, dla średnią wartością bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24 tygodnia, wynosiła 6,9% punktów procentowych (-3,8; 17,6) u pacjentów z wartością należną FEV₁ powyżej 90% w badaniu 2.

Wyniki dla klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Wpływ iwakaftoru na pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności w badaniach 1 i 2				
	Badanie 1		Badanie 2	
Punkt końcowy	Różnica dla zastosowanych terapii^a (95% CI)	Wartość p	Różnica dla zastosowanych terapii^a (95% CI)	Wartość p
Wartość średnia bezwzględnej zmiany punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R^b, w stosunku do początku badania (punkty)^c				
W 24. tygodniu	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
W 48. tygodniu	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Względne ryzyko nasilenia objawów ze strony układu oddechowego				
W 24. tygodniu	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
W 48. tygodniu	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Wartość średnia bezwzględnej zmiany masy ciała w stosunku do początku badania (kg)				
W 24. tygodniu	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
W 48. tygodniu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Wartość średnia bezwzględnej zmiany indeksu BMI (kg/m²), w stosunku do początku badania				
W 24. tygodniu	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
W 48. tygodniu	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Średnia wartość zmiany od początku badania wyrażona wskaźnikiem z-score				
Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku w 48. ^e tygodniu	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
Współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku w 48. ^e tygodniu	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001
CI: przedział ufności; NA: nie analizowano ze względu na małą częstość zdarzeń ^a Różnica dla zastosowanych terapii = efekt podawania iwakaftoru – efekt placebo ^b CFQ-R: poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy stanowi właściwy dla choroby wskaźnik związanej ze stanem zdrowia jakości życia pacjenta z mukowiscydozą. ^c Dane z badania 1 otrzymano na podstawie połączonych danych z kwestionariuszy CFQ-R dla dorosłych i młodzieży oraz kwestionariuszy CFQ-R dla dzieci w wieku od 12 do 13 lat; dane z badania 2 otrzymano na podstawie danych z kwestionariuszy CFQ-R dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat. ^d Współczynnik ryzyka dla czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia zmian płucnych ^e U pacjentów w wieku poniżej 20 lat (wg. kryteriów kart rozwoju dzieci <i>CDC Growth Charts</i>).				

Badanie 5: badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania innymi niż G551D

Badanie 5 było dwuczęściowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, badaniem III fazy w układzie naprzemiennym (część 1), po którym następowało 16-tygodniowe, otwarte przedłużenie badania (część 2). Celem badania było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania genu *CFTR* innymi niż *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* lub *G1349D*).

W 1 części badania pacjenci zostali przydzieleni losowo w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej przez 8 tygodni co 12 godzin 150 mg iwakaftoru lub placebo, z posiłkiem zawierającym tłuszczce. Leczenie to było stosowane, oprócz zalecanego leczenia mukowiscydozy, naprzemiennie z drugim rodzajem leczenia, które zostało włączone w kolejnym 8-tygodniowym okresie, po 4- do 8-tygodniowym

okresie eliminacji leku z organizmu. Niedozwolone było wziewne stosowanie hipertonicznego roztworu chlorku sodu. W drugiej części badania wszyscy pacjenci otrzymywali iwakaftor dodatkowo przez 16 tygodni, zgodnie z zaleceniami z części pierwszej badania. U pacjentów przydzielonych losowo w części pierwszej do leczenia placebo/iwakaftor czas trwania ciągłego leczenia iwakaftorem wynosił 24 tygodnie, natomiast u pacjentów przydzielonych losowo w części pierwszej do leczenia iwakaftor/placebo czas ten wynosił 16 tygodni.

Do badania włączono trzydziestu dziewięciu pacjentów (średni wiek 23 lata) z wartością początkową $FEV_1 \geq 40\%$ wartości należnej (średnia wartość FEV_1 była równa 78% wartości należnej [zakres: 43% do 119%]). U sześćdziesięciu dwóch procent pacjentów (24 z 39) stwierdzono występowanie mutacji *F508del-CFTR* drugiego allelu. Łącznie 36 pacjentów kontynuowało leczenie w ramach drugiej części (18 w każdym cyklu leczenia).

W pierwszej części badania 5 wartość średnia FEV_1 , wyrażona jako procent wartości należnej w punkcie początkowym, u pacjentów otrzymujących placebo wynosiła 79,3%, podczas gdy u pacjentów leczonych iwakaftorem ta wartość wynosiła 76,4%. Ogólna średnia wartość po punkcie początkowym wynosiła, odpowiednio, 76,0% oraz 83,7%. Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV_1 , wyrażonej jako procent wartości należnej, od punktu początkowego do 8. tygodnia (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 7,5% w grupie otrzymującej w tym okresie iwakaftor oraz -3,2% w grupie otrzymującej w tym okresie placebo. Obserwowana różnica (95% CI) pomiędzy leczeniem iwakaftorem i placebo wynosiła 10,7% (7,3, 14,1) ($P < 0,0001$).

Działanie iwakaftoru w całej populacji biorącej udział w badaniu 5 (w tym drugorzędowe punkty końcowe, bezwzględna zmiana wartości BMI w ciągu 8 tygodni leczenia oraz bezwzględna zmiana oceny punktowej objawów ze strony układu oddechowego w kwestionariuszu CFQ-R w ciągu 8 tygodni leczenia) i w grupach stworzonych na podstawie obecności konkretnych mutacji (wartość bezwzględna zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie oraz wartości FEV_1 wyrażonej jako procent wartości należnej w tygodniu 8.) przedstawiono w tabeli 5. Na podstawie klinicznej (procent wartości należnej FEV_1) i farmakodynamicznej (stężenie jonów chlorkowych w pocie) odpowiedzi na iwakaftor nie można określić skuteczności u pacjentów z mutacją *G970R*.

Tabela 5. Wpływ iwakaftoru na zmienne skuteczności w całej populacji oraz dla poszczególnych mutacji genu <i>CFTR</i>		
Bezwzględna zmiana FEV₁ wyrażona jako procent wartości należnej	Współczynnik BMI (kg/m²)	Objawy ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty)
W ciągu 8 tygodni	Tydzień 8	W ciągu 8 tygodni
Wszyscy pacjenci (N=39) Wyniki przedstawione jako średnia (95% CI) zmiana w stosunku do wartości początkowej u pacjentów leczonych iwakaftorem w porównaniu do otrzymujących placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Pacjenci pogrupowani na podstawie rodzaju mutacji (n)		
Wyniki pokazane jako średnia (minimum, maksimum) zmiana w stosunku do wartości początkowej u pacjentów leczonych iwakaftorem w tygodniu 8*:		
Mutacja (n)	Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie (mmol/l)	Bezwzględna zmiana FEV₁ wyrażona jako procent wartości należnej (punkty procentowe)
	Tydzień 8	Tydzień 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	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)

* Nie przeprowadzono analizy statystycznej ze względu na niewielką liczbę pacjentów z poszczególnymi mutacjami.
† Odpowiada wynikom uzyskanym u jednego pacjenta z mutacją *G551S* w 8 tygodniu po rozpoczęciu leczenia.
†† n=3 w analizie bezwzględnej zmiany zawartości jonów chlorkowych w pocie.

W drugiej części badania 5 wartość średnia (SD) bezwzględnej zmiany FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej (pacjenci przydzieleni losowo do leczenia iwakaftor/placebo w pierwszej części badania) wynosiła po 16 tygodniach ciągłego leczenia iwakaftorem 10,4% (13,2%). Podczas wizyty kontrolnej, 4 tygodnie po zakończeniu leczenia iwakaftorem, wartość średnia (SD) bezwzględnej zmiany FEV₁, wyrażonej jako procent wartości należnej z 16 tygodnia drugiej części badania wynosiła -5,9% (9,4%). U pacjentów przydzielonych losowo do leczenia placebo/iwakaftor w pierwszej części badania po dodatkowych 16 tygodniach leczenia iwakaftorem nastąpiła dalsza zmiana średniej wartości FEV₁ (SD), wyrażonej jako procent wartości należnej, o 3,3% (9,3%). Podczas wizyty kontrolnej, 4 tygodnie po zakończeniu leczenia iwakaftorem, wartość średnia (SD) bezwzględnej zmiany FEV₁, wyrażonej jako procent wartości należnej z 16 tygodnia drugiej części badania wynosiła -7,4% (5,5%).

Badanie 3: badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą z mutacją F508del genu CFTR

Badanie 3 (część A) to 16-tygodniowe badanie kliniczne II fazy, z randomizacją w stosunku 4:1, przeprowadzone metodą grup równoległych z podwójnie ślepa próbą i z placebo w grupie kontrolnej, w którym iwakaftor podawano (150 mg co 12 godzin) 140 pacjentom z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych, homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* genu *CFTR*, z FEV₁ ≥40% wartości należnej.

Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej (pierwszorzędowy punkt końcowy) od początku badania do 16. tygodnia, wynosiła 1,5 punktu procentowego w grupie otrzymującej iwakaftor i -0,2 punktu procentowego w grupie placebo.

Szacowana różnica pomiędzy grupami otrzymującymi iwakaftor i placebo wynosiła 1,7 punktu procentowego (95% CI -0,6; 4,1). Różnica ta nie była statystycznie istotna (P = 0,15).

Badanie 4: badanie otwarte stanowiące przedłużenie badania głównego

W badaniu 4 pacjenci, którzy ukończyli kontrolowane placebo badania 1 i 2, zostali poddani leczeniu iwakaftorem, podczas gdy pacjenci leczeni iwakaftorem w dalszym ciągu go otrzymywali przez co najmniej 96 tygodni, tj. czas leczenia iwakaftorem nie był krótszy niż 96 tygodni u pacjentów z grupy otrzymującej placebo/iwakaftor oraz nie był krótszy niż 144 tygodnie u pacjentów z grupy otrzymującej iwakaftor/iwakaftor.

Stu czterdziestu czterech (144) pacjentów z badania 1 zostało włączonych do badania 4: 67 pacjentów do grupy placebo/iwakaftor oraz 77 do grupy iwakaftor/iwakaftor. Czterdziestu ośmiu (48) pacjentów z badania 2 zostało włączonych do badania 4: 22 pacjentów do grupy placebo/iwakaftor oraz 26 do grupy iwakaftor/iwakaftor.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki wartości średnich (SD) bezwzględnej zmiany FEV₁, wyrażonej jako procent wartości należnej, dla obu grup pacjentów. Dla pacjentów należących do grupy placebo/iwakaftor przyjęto wartość początkową FEV₁, wyrażoną jako procent wartości należnej, równą wartości przyjętej w badaniu 4, natomiast dla pacjentów należących do grupy iwakaftor/iwakaftor przyjęto wartość początkową równą wartości z badań 1 i 2.

Tabela 6. Wpływ iwakaftoru na należną wartość FEV₁ wyrażoną w procentach w badaniu 4			
Oryginalne badanie i leczona grupa	Czas trwania leczenia iwakaftorem (tygodnie)	Zmiana bezwzględna FEV₁ w stosunku do wartości początkowej, wyrażona jako procent wartości należnej (punkty procentowe)	
		N	Średnia (SD)
Badanie 1			
Iwakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Badanie 2			
Iwakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)
* Leczenie w czasie zaślepionego, kontrolowanego, 48-tygodniowego badania III fazy.			
[†] Zmiana po 48 tygodniach leczenia placebo w stosunku do punktu początkowego z poprzedniego badania.			

Porównanie średniej (SD) bezwzględnej wartości zmiany, wyrażonej jako procent wartości należnej FEV₁, w stosunku do wartości początkowej z badania 4 u pacjentów z grupy iwakaftor/iwakaftor (n=72), którzy zostali włączeni z badania 1, wykazało, że średnia (SD) bezwzględna wartość zmiany wyrażonej jako procent wartości należnej FEV₁ wynosiła 0,0% (9,05). Natomiast u pacjentów z grupy iwakaftor/iwakaftor (n=25) włączonych z badania 2 wartość ta wynosiła 0,6% (9,1). Pokazuje to, że u pacjentów z grupy iwakaftor/iwakaftor poprawa w zakresie wartości FEV₁, wyrażonej jako procent wartości należnej, obserwowana w 48 tygodniu badania początkowego (od dnia 0 do tygodnia 48) utrzymała się do 144 tygodnia. Nie obserwowano dalszej poprawy w badaniu 4 (od 48 do 144 tygodnia).

U pacjentów należących do grupy placebo/iwakaftor włączonych z badania 1, częstość występowania zaostrzeń zmian płucnych w ciągu roku była większa w początkowym badaniu, gdy pacjenci otrzymywali placebo (1,34 przypadków na rok) niż w kolejnym badaniu 4, w którym pacjenci zostali włączeni do grupy otrzymującej iwakaftor (0,48 przypadków rocznie w okresie od 1 dnia do 48 tygodnia oraz 0,67 przypadków na rok w tygodniach od 48 do 96). U pacjentów należących do grupy iwakaftor/iwakaftor, włączonych z badania 1, częstość występowania zaostrzeń zmian płucnych

w ciągu roku wynosiła 0,57 przypadków na rok w okresie od 1 dnia do 48 tygodnia, gdy pacjenci otrzymywali iwakaftor. Po włączeniu pacjentów do badania 4, częstość występowania zaostrzeń zmian płucnych w ciągu roku wyniosła 0,91 przypadków na rok w okresie od 1. dnia do 48. tygodnia oraz 0,77 przypadków na rok w tygodniach od 48 do 96.

U pacjentów, którzy zostali włączeni z badania 2, liczba działań była ogólnie mała.

Badanie 6: badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą z mutacją R117H genu CFTR

W badaniu 6 ocenie poddano 69 pacjentów w wieku 6 lat lub starszych, spośród których u 53 (76,8%) pacjentów występowała mutacja *F508del* w drugim allelu. Potwierdzono występowanie wariantu poliT mutacji *R117H* w allelu *5T* u 38 pacjentów oraz w allelu *7T* u 16 pacjentów. Na początku badania średnia wartość FEV₁ wynosiła 73% wartości należnej (zakres od 32,5% do 105,5%), a średni wiek wynosił 31 lat (zakres wieku: od 6 do 68 lat). Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej (pierwszorzędowy punkt końcowy) od początku badania do 24. tygodnia, wynosiła 2,57 punktu procentowego w grupie otrzymującej iwakaftor i 0,46 punktu procentowego w grupie placebo. Szacowana różnica pomiędzy grupami otrzymującymi iwakaftor i placebo wynosiła 2,1 punktu procentowego (95% CI -1,1; 5,4).

Zaplanowana analiza podgrup została przeprowadzona wśród pacjentów w wieku 18 lat i starszych (26 pacjentów w grupie otrzymującej placebo i 24 w grupie otrzymującej iwakaftor). Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej do 24. tygodnia wynosiła 4,5 punktu procentowego w grupie otrzymującej iwakaftor i -0,46 punktu procentowego w grupie placebo. Szacowana różnica pomiędzy grupami otrzymującymi iwakaftor i placebo wynosiła 5,0 punktów procentowych (95% CI 1,1; 8,8).

Analiza podgrupy pacjentów w wieku od 6 do 11 lat (8 pacjentów z grupy otrzymującej placebo oraz 9 pacjentów z grupy otrzymującej iwakaftor) wykazała poprawę średniej wartości FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej z 94,0% na początku badania do 98,4% po rozpoczęciu badania. W grupie otrzymującej iwakaftor wykazano niewielkie zmniejszenie średniej wartości FEV₁ z 97,5% na początku badania do 96,2% po rozpoczęciu badania. Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej od początku badania do 24. tygodnia, wynosiła -2,8 punktu procentowego w grupie otrzymującej iwakaftor i 3,5 punktu procentowego w grupie placebo. Różnica pomiędzy grupami otrzymującymi iwakaftor i placebo wynosiła -6,3 punktu procentowego (95% CI -12,0; -0,7). Nie przeprowadzono analizy statystycznej dla pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, ponieważ do tego badania włączono tylko 2 pacjentów w tym wieku.

W analizie podgrupy pacjentów z potwierdzonym wariantem genetycznym *R117H-5T* różnica zmiany bezwzględnej wartości średniej FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej od początku badania do 24. tygodnia, pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor a grupą placebo wynosiła 5,3% (95% CI 1,3; 9,3). U pacjentów z potwierdzonym wariantem genetycznym *R117H-7T* różnica pomiędzy grupami otrzymującymi iwakaftor i placebo wynosiła 0,2% (95% CI -8,1; 8,5).

Drugorzędowe zmienne oceny skuteczności obejmowały wartość bezwzględną zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do 24. tygodnia, wartość bezwzględną zmiany indeksu BMI od początku badania do 24. tygodnia, wartość bezwzględną zmiany punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R do 24 tygodnia oraz czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia zmian płucnych. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy leczeniem iwakaftorem a placebo, z wyjątkiem wyników oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (różnica do 24. tygodnia leczenia iwakaftorem wobec placebo wynosiła 8,4 [2,2; 14,6] punktów) oraz średniej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania (patrz Działanie farmakodynamiczne).

Produkt leczniczy Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor u pacjentów chorych na mukowiscydozę oceniano w dwóch badaniach klinicznych: w 24-tygodniowym, randomizowanym,

kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 504 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat będących homozygotami pod względem mutacji *F508del* oraz w trwającym 8-tygodni, randomizowanym, kontrolowanym placebo i iwakaftorem badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w układzie naprzemiennym, obejmującym 2 okresy i 3 opcje leczenia, z udziałem 244 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat będących heterozygotami pod względem mutacji *F508del* z obecnością drugiej mutacji związanej z resztkową aktywnością *CFTR*. Obecnie prowadzone jest trwające 96 tygodni, otwarte badanie z powtórным udziałem badanych, w którym ocenia się długotrwałe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność schematu leczenia skojarzonego w obu populacjach pacjentów. Dodatkowe informacje można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu złożonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kalydeco w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z mukowiscydozą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru u zdrowych dorosłych ochotników oraz u pacjentów z mukowiscydozą są podobne.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 150 mg zdrowym ochotnikom po spożyciu posiłku średnie (\pm SD) wartości AUC i C_{max} wynosiły odpowiednio 10 600 (5 260) ng*h/ml i 768 (233) ng/ml. Po podawaniu dawek co 12 godzin stężenie iwakaftoru w surowicy osiągało stan stacjonarny w ciągu 3 do 5 dni, ze współczynnikiem kumulacji od 2,2 do 2,9.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek wielokrotnych ekspozycja na iwakaftor zazwyczaj zwiększała się wraz ze wzrostem podawanej dawki w zakresie od 25 mg co 12 godzin do 450 mg co 12 godzin. Ekspozycja na iwakaftor zwiększa się około 2,5- do 4-krotnie, jeśli iwakaftor jest podawany z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Wartość AUC iwakaftoru w przypadku podawania go w skojarzeniu z tezakaftorem zwiększała się około trzykrotnie w przypadku podawania razem z pokarmami zawierającymi tłuszcze. Iwakaftor, w monoterapii lub w skojarzeniu z tezakaftorem, należy zażywać razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Mediana (zakres) wartości t_{max} po spożyciu posiłku wynosi około 4,0 (3,0; 6,0) godziny.

Iwakaftor w postaci granulatu (saszetki 2 x 75 mg) charakteryzuje się podobną biodostępnością jak tabletki o mocy 150 mg, przy podaniu z posiłkiem zawierającym tłuszcze zdrowym, dorosłym osobom. Stosunek geometrycznych średnich oznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (90% CI) dla granulatu w stosunku do tabletek wynosił 0,951 (0,839, 1,08) dla $AUC_{0-\infty}$ oraz 0,918 (0,750, 1,12) dla C_{max} . Wpływ pokarmu na wchłanianie iwakaftoru jest podobny dla obu postaci produktu, tj. dla granulatu i tabletek.

Dystrybucja

Iwakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z α -1-kwaśną glikoproteiną i albuminą. Iwakaftor nie wiąże się z ludzkimi erytrocytami. Po podawaniu doustnym iwakaftoru w dawce 150 mg co 12 godzin po posiłku przez 7 dni u zdrowych ochotników średnia wartość (\pm SD) pozornej objętości dystrybucji wynosiła 353 (122) l.

Po podaniu doustnym iwakaftoru w dawce 150 mg co 12 godzin w skojarzeniu z tezakaftorem w dawce 100 mg raz na dobę po spożyciu posiłku u pacjentów chorych na mukowiscydozę średnia (\pm SD) wartość pozornej objętości dystrybucji iwakaftoru wynosiła 206 (82,9) l.

Metabolizm

Iwakaftor jest intensywnie metabolizowany u ludzi. Dane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że iwakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Głównymi metabolitami iwakaftoru u ludzi są M1 i M6. M1 posiada około 1/6 siły działania iwakaftoru i uważa się, że jest farmakologicznie

czynny. M6 posiada mniej niż 1/50 siły działania iwakaftoru i nie uważa się, aby był farmakologicznie czynny.

Nie jest znany wpływ potencjalnie zmniejszonej aktywności CYP3A4 u pacjentów z wariantem CYP3A4*22 na ekspozycję na iwakaftor.

Eliminacja

Po podaniu doustnym u zdrowych ochotników większość dawki iwakaftoru (87,8%) eliminowana była z kałem po uprzedniej biotransformacji. Główne metabolity M1 i M6 stanowią około 65% całkowitej dawki eliminowanej, z której 22% stanowi M1, a 43% M6. W nieznacznym stopniu iwakaftor wydalaný był z moczem w postaci niezmięnionej. Pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił około 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki po spożyciu posiłku. Pozorny klirens (CL/F) iwakaftoru był podobny u zdrowych osób i pacjentów z mukowiscydozą. Średni (\pm SD) pozorny klirens po jednorazowym podaniu dawki 150 mg wynosił 17,3 (8,4) l/h u zdrowych osób.

Po podaniu doustnym iwakaftoru w dawce 150 mg co 12 godzin w skojarzeniu z tezakaftorem w dawce 100 mg raz na dobę po spożyciu posiłku u pacjentów chorych na mukowiscydozę średnia (\pm SD) wartość pozornego klirensu iwakaftoru wynosiła 15,7 (6,38) l/h. Po podawaniu pacjentom chorym na mukowiscydozę iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem w stanie stacjonarnym średnia (SD) okresu półtrwania w fazie końcowej w przypadku iwakaftoru wynosiła około 9,3 (1,7) godziny.

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka iwakaftoru jest zwykle zależna liniowo od czasu i dawki, w zakresie dawek od 25 mg do 250 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg iwakaftoru u pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7-9 punktów), stężenie C_{max} iwakaftoru było podobne (średnia [\pm SD] 735 [331] ng/ml), natomiast wartość $AUC_{0-\infty}$ zwiększa się w przybliżeniu dwukrotnie (średnia [\pm SD] 16800 [6140] ng*h/ml), w porównaniu do osób zdrowych z takiej samej grupy demograficznej. Symulacje mające na celu prognozę ekspozycji na iwakaftor w stanie stacjonarnym wykazały, że w przypadku zmniejszenia dawkowania ze 150 mg co 12 godzin do 150 mg raz na dobę, u pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości C_{min} w stanie stacjonarnym są porównywalne z wartościami otrzymanymi u pacjentów dorosłych bez zaburzeń czynności wątroby przyjmujących dawkę 150 mg co 12 godzin. Na podstawie tych wyników zalecany jest zmodyfikowany schemat monoterapii z zastosowaniem produktu leczniczego Kalydeco u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz tabela 2 w punkcie 4.2).

Po podawaniu wielokrotnych dawek iwakaftoru i tezakaftoru przez 10 dni u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7-9 punktów) stwierdzano zwiększenie wartości AUC iwakaftoru o 50% oraz zwiększenie wartości AUC and C_{max} tezakaftoru odpowiednio o około 36% i 10%. Na podstawie tych wyników zalecany jest zmodyfikowany schemat leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu leczniczego Kalydeco i produktu złożonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz tabela 2 w punkcie 4.2).

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, 10-15 punktów) na parametry farmakokinetyczne iwakaftoru w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor. Stopień zwiększenia ekspozycji u tych pacjentów nie jest znany, lecz należy się spodziewać, że będzie większy niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kalydeco w monoterapii lub w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz tabela 2 w punkcie 4.2 i punkt 4.4).

Nie uważa się, by dostosowanie dawki było konieczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor, u osób z zaburzeniami czynności nerek. W badaniu oceniającym farmakokinetykę iwakaftoru stosowanego w monoterapii u ludzi iwakaftor i jego metabolity jedynie w minimalnym stopniu usuwane były z moczem (stwierdzono obecność jedynie 6,6% całkowitej dawki radioaktywności w moczu). Ilość iwakaftoru wydalanego z moczem w postaci niezmienionej była pomijalna (mniej niż 0,01% po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg).

W przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek nie ma potrzeby dostosowania dawki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwakaftoru, w monoterapii lub w skojarzeniu z tezakaftorem, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Rasa

Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę iwakaftoru u pacjentów rasy białej (n = 379) i innej niż biała (n = 29) w analizie populacyjnej farmakokinetyki.

Płeć

Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru, w monoterapii lub w skojarzeniu z tezakaftorem, są podobne u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w monoterapii nie uczestniczyła wystarczająca liczba pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, by możliwe było określenie, czy w ich przypadku parametry farmakokinetyczne są podobne do obserwowanych u młodszych osób dorosłych, czy też odmienne.

Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem nie włączono pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem u pacjentów w podeszłym wieku (65–72 lat) są porównywalne do obserwowanych u młodszych osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Przewidywaną ekspozycję na iwakaftor, określoną na podstawie obserwacji stężeń iwakaftoru w badaniach fazy II oraz III, obliczoną na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, przedstawiono dla poszczególnych grup wiekowych w tabeli 7. Ekspozycja u dzieci w wieku od 6 do 11 lat została przewidziana na podstawie symulacji z wykorzystaniem modelu farmakokinetycznego wykorzystującego dane otrzymane w tej grupie wiekowej.

Grupa wiekowa	Dawka	C_{min, ss} (ng/ml)	AUC_{τ, ss} (ng.h/ml)
Od 2 do 5 lat (<14 kg)	50 mg co 12 godzin	577 (317)	10500 (4260)
Od 2 do 5 lat (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	629 (296)	11300 (3820)
Od 6 do 11 lat (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	641 (329)	10760 (4470)
Od 6 do 11 lat (≥25 kg)	150 mg co 12 godzin	958 (546)	15300 (7340)
Od 12 do 17 lat	150 mg co 12 godzin	564 (242)	9240 (3420)
Dorośli (≥18 lat)	150 mg co 12 godzin	701 (317)	10700 (4100)

Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru w skojarzeniu z tezakaftorem u młodzieży (w wieku 12 do 17 lat) są porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych (patrz tabela 8).

Tabela 8. Średnia (SD) ekspozycja na iwakaftor stosowany w skojarzeniu z tezakaftorem, według grup wiekowych			
Grupa wiekowa	Dawka	Średnia (SD) $C_{min, ss}$ (ng/ml) dla iwakaftoru	Średnia (SD) $AUC_{\tau, ss}$ (ng·h/ml) dla iwakaftoru
Od 12 do 17 lat n = 97	tezakaftor w dawce 100 mg raz na dobę i iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin	700 (413)	11 400 (5500)
Dorośli (≥ 18 lat) n = 389	tezakaftor w dawce 100 mg raz na dobę i iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin	738 (318)	11 400 (4140)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Stosowanie iwakaftoru wiązało się z niewielkim zmniejszeniem masy pęcherzyków nasiennych, ze zmniejszeniem ogólnego wskaźnika płodności oraz liczby ciąży u samic kojarzonych z samcami poddawanych leczeniu oraz z istotnym zmniejszeniem liczby powstających ciałek żółtych i miejsc implantacji, a także późniejszym zmniejszeniem średniej liczebności miotu oraz średniej liczby żywych embrionów przypadających na miot u samic poddawanych leczeniu. Poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) w badaniach płodności był równy około 4-krotności ekspozycji ogólnoustrojowej na iwakaftor i jego metabolity w przypadku podawania iwakaftoru w monoterapii u dorosłych ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD).

W badaniu przed- i pourodzeniowym iwakaftor powodował zmniejszenie wskaźników przeżywalności i laktacji, jak również zmniejszenie masy ciała młodych. Wartość NOAEL w badaniach żywotności i wzrostu potomstwa była równa około 3-krotności ekspozycji ogólnoustrojowej na iwakaftor i jego metabolity w przypadku podawania iwakaftoru w monoterapii u dorosłych ludzi przy dawce MRHD. U ciężarnych samic szczura i królika obserwowano przenikanie iwakaftoru przez barierę łożyskową.

U młodych szczurów, którym od 7. do 35. dnia po urodzeniu podawano dawki iwakaftoru, po których narażenie było 0,22-krotnie większe od MRHD określonej na podstawie ogólnoustrojowej ekspozycji na iwakaftor i jego metabolity w przypadku podawania iwakaftoru w monoterapii obserwowano przypadki wystąpienia zaćmy. Przypadki takie nie były obserwowane u płodów pochodzących od samic szczurów leczonych iwakaftorem od 7. do 17. dnia ciąży, młodych szczurów narażonych na iwakaftor poprzez spożywanie mleka do 20. dnia po urodzeniu, oraz 7-tygodniowych szczurów lub 3,5- do 5-miesięcznych psów leczonych iwakaftorem. Potencjalne znaczenie tych obserwacji u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Octano-bursztynian hypromelozy
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan (E487)
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (PEG 3350)
Talk
Indygotyna, lak aluminiowy (E132)
Wosk Carnauba

Tusz do nadruku

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy (E1520)
Amonu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane są pakowane w blistry z folii termoformowalnej (polichlorotrifluoroetylen [PCTFE]/folia) lub w butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci, foliową membranę zgrzewaną indukcyjnie oraz z sitem molekularnym służącym jako pochłaniacz wilgoci.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- Opakowanie blistrów zawierające 28 tabletek powlekanych
- Blister zawierający 56 tabletek powlekanych
- Butelka zawierająca 56 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 kwietnia 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 50 mg granulat w saszetce
Kalydeco 75 mg granulat w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kalydeco 50 mg granulat w saszetce
Każda saszetka zawiera 50 mg iwakaftoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda saszetka zawiera 73,2 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Kalydeco 75 mg granulat w saszetce
Każda saszetka zawiera 75 mg iwakaftoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda saszetka zawiera 109,8 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat w saszetce.

Białe lub prawie białe granulki o średnicy około 2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kalydeco w postaci granulatu wskazany jest w leczeniu dzieci z mukowiscydozą (*ang.*: *Cystic Fibrosis*, CF) w wieku 2 lat i starszych oraz o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu *CFTR* (klasy III): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* lub *S549R* (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Kalydeco powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody, w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji co najmniej jednego allelu genu *CFTR*.

Dawkowanie

Dawkowanie u dzieci w wieku 2 lat i starszych, u młodzieży i u osób dorosłych powinno być zgodne z danymi przedstawionymi w tabeli 1.

Masa ciała	Dawka	Całkowita dawka dobową
<14 kg	Granulat zawierający 50 mg co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcze	100 mg
≥14 kg do <25 kg	Granulat zawierający 75 mg co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcze	150 mg
≥25 kg	W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ChPL produktu Kalydeco w postaci tabletek	

Pominięcie dawki

Jeżeli pacjent pominie dawkę, a od czasu, kiedy powinna ona zostać przyjęta upłynęło mniej niż 6 godzin, powinien przyjąć pominiętą dawkę tak szybko jak to możliwe, a kolejną przyjąć zgodnie z planem. Jeżeli od czasu, kiedy powinna zostać przyjęta dawka upłynęło więcej niż 6 godzin, pacjent powinien poczekać do planowanego czasu przyjęcia kolejnej dawki.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A

W przypadku skojarzonego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna), dawkę produktu leczniczego Kalydeco należy zmniejszyć do 50 mg dwa razy w tygodniu u pacjentów w wieku 2 lat i starszych o masie ciała mniejszej niż 14 kg oraz do 75 mg dwa razy w tygodniu u pacjentów o masie ciała od 14 kg do mniej niż 25 kg (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Podczas skojarzonego podawania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. flukonazol, erytromycyna), dawka produktu leczniczego Kalydeco jest taka sama jak zalecana powyżej, ale podawana raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki 50 mg raz na dobę u pacjentów w wieku 2 lat i starszych o masie ciała mniejszej niż 14 kg oraz 75 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała od 14 kg do mniej niż 25 kg. Brak doświadczenia w stosowaniu produktu Kalydeco u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów, chyba że korzyści wynikające ze stosowania przewyższają ryzyko. W takich przypadkach dawka początkowa powinna być taka sama jak zalecana powyżej, ale podawana co drugi dzień. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kalydeco u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Każda saszетка jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Granulat z saszетки należy wymieszać z 5 ml odpowiedniego dla wieku, miękkiego pokarmu lub płynu, a następnie natychmiast spożyć w całości. Jedzenie lub płyn powinny mieć temperaturę pokojową lub niższą. Jeżeli mieszanina nie została spożyta natychmiast, należy ją spożyć w okresie jednej godziny, ponieważ wykazano jej trwałość w tym czasie. Bezpośrednio przed przyjęciem lub po przyjęciu produktu leczniczego należy spożyć posiłek lub przekąskę zawierające tłuszcze.

W trakcie leczenia należy unikać pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty lub gorzkie pomarańcze (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach 1, 2, 5 i 7 uczestniczyli jedynie pacjenci z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania (klasy III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* lub *S549R* co najmniej jednego allelu genu *CFTR* (patrz punkt 5.1).

Do badania 5 włączono czterech pacjentów z mutacją *G970R*. U trzech z czterech pacjentów zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie wynosiła <5 mmol/l i u tych pacjentów po 8 tygodniach leczenia nie wykazano istotnej klinicznie poprawy w zakresie wartości FEV₁ (natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, *ang. forced expiratory volume exhaled in the first second*). Niemożliwe było określenie skuteczności klinicznej u pacjentów z mutacją *G970R* genu *CFTR* (patrz punkt 5.1).

Wyniki badania skuteczności pochodzące z badania klinicznego II fazy z udziałem pacjentów z mukowiscydozą, homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* genu *CFTR*, nie wykazały statystycznie istotnej różnicy parametru FEV₁ w trakcie 16 tygodni stosowania iwakaftoru, w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Kalydeco w monoterapii u tych pacjentów.

Wpływ na wyniki testów czynnościowych wątroby

U pacjentów z mukowiscydozą umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) występuje często. U niektórych pacjentów leczonych iwakaftorem w monoterapii obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. Z tego względu, przed rozpoczęciem stosowania iwakaftoru, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach, zaleca się przeprowadzenie u wszystkich pacjentów prób czynnościowych wątroby. U wszystkich pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie prób czynnościowych wątroby. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT $> 5 \times$ GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT $> 3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $> 2 \times$ GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie iwakaftoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania iwakaftoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań iwakaftoru u pacjentów z mukowiscydozą po przebyłym przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie produktu u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z cyklosporyną lub takrolimusem, patrz punkt 4.5.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Induktory CYP3A

Ekspozycja na iwakaftor może zmniejszyć się podczas jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A, co w rezultacie może prowadzić do utraty skuteczności iwakaftoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Kalydeco z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Inhibitory CYP3A

Podczas jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu Kalydeco (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci leczonych iwakaftorem. Choć w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem. U dzieci, u których rozpoczynane jest leczenie iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia.

Laktoza

Produkt Kalydeco zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Iwakaftor jest substratem CYP3A4 i CYP3A5. Jest on słabym inhibitorem CYP3A, P-gp i potencjalnym inhibitorem CYP2C9. W badaniach *in vitro* wykazano, że iwakaftor nie jest substratem OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. Nie wiadomo, czy iwakaftor i (lub) jego metabolity są substratami BCRP.

Produkty lecznicze wpływające na farmakokinetykę iwakaftoru:

Induktory CYP3A

Jednoczesne stosowanie iwakaftoru z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A, zmniejszyło ekspozycję na iwakaftor (AUC) o 89% i zmniejszyło ekspozycję na hydroksymetyloiwakaftor (M1) w mniejszym stopniu niż na iwakaftor. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Kalydeco z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku stosowania produktu leczniczego Kalydeco z umiarkowanie silnymi i słabymi induktorami CYP3A.

Inhibitory CYP3A

Iwakaftor jest wrażliwym substratem CYP3A. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, zwiększa ekspozycję na iwakaftor (mierzoną jako pole powierzchni pod krzywą [AUC]) 8,5-krotnie i zwiększa ekspozycję na M1 w mniejszym stopniu niż na iwakaftor. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna, zaleca się zmniejszenie dawki produktu Kalydeco (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP3A, zwiększa ekspozycję na iwakaftor 3-krotnie i zwiększa ekspozycję na M1 w mniejszym stopniu niż na iwakaftor. U pacjentów stosujących jednocześnie średniej mocy inhibitory CYP3A, takie jak flukonazol i erytromycyna, zaleca się zmniejszenie dawki produktu Kalydeco (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie iwakaftoru z sokiem grejpfrutowym, który zawiera jeden lub więcej składników umiarkowanie hamujących CYP3A, może zwiększać ekspozycję na iwakaftor. W trakcie leczenia produktem Kalydeco należy unikać posiłków lub napojów zawierających grejpfruty lub gorzkie pomarańcze (patrz punkt 4.2).

Cyprofloksacyna

Jednoczesne stosowanie iwakaftoru z cyprofloksacyną nie wpływało na ekspozycję na iwakaftor. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Kalydeco podczas jednoczesnego stosowania z cyprofloksacyną.

Produkty lecznicze, na których farmakokinetykę wpływa iwakaftor:

Podawanie iwakaftoru może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na produkty lecznicze będące wrażliwymi substratami CYP3A, P-gp i (lub) CYP2C9, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych.

Substraty CYP2C9

Iwakaftor może hamować CYP2C9. Z tego względu w trakcie stosowania produktu leczniczego Kalydeco jednocześnie z warfaryną zaleca się kontrolę międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR). Inne produkty lecznicze, w przypadku których może dojść do zwiększenia ekspozycji, to glimepiryd i glipizyd. Należy je stosować z zachowaniem ostrożności.

Digoksyna i inne substraty P-gp

Równoczesne podawanie z digoksyną, będącą substratem P-gp wrażliwym na zmiany jej aktywności, prowadziło do 1,3-krotnego zwiększenia ekspozycji na digoksynę. Jest to zgodne z obserwowanym słabym hamowaniem aktywności P-gp przez iwakaftor. Podawanie produktu leczniczego Kalydeco może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na produkty lecznicze będące wrażliwymi substratami CYP3A i (lub) P-gp, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia działania terapeutycznego i działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność oraz odpowiednio monitorować stan pacjenta podczas jednoczesnego stosowania z digoksyną lub innymi substratami P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus lub takrolimus.

Substraty CYP3A

Jednoczesne podawanie midazolamu (doustne), czulego substratu CYP3A, zwiększało ekspozycję na midazolam 1,5-krotnie, co potwierdzałoby słabe działanie hamujące iwakaftoru na CYP3A. Nie jest wymagane dostosowywanie dawki substratów CYP3A, takich jak midazolam, alprazolam, diazepam lub triazolam, gdy są one jednocześnie stosowane z iwakaftorem.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania iwakaftoru z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogen/progesteron. Wykazano, że nie wywiera on istotnego wpływu na ekspozycję na doustne środki antykoncepcyjne. Z tego względu nie ma konieczności dostosowania dawkowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania iwakaftoru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Kalydeco w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy iwakaftor/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie iwakaftoru do mleka samic szczurów w okresie laktacji. W związku z tym nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Kalydeco, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu iwakaftoru na płodność u ludzi. Iwakaftor miał wpływ na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Kalydeco wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Iwakaftor może powodować zawroty głowy (patrz punkt 4.8). Dlatego pacjentom, u których wystąpiły zawroty głowy, należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Według danych zebranych z 48-tygodniowych, kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy, do najczęściej występujących działań niepożądanych, obserwowanych z częstością co najmniej 3% do 9% większą niż w grupie placebo, u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących iwakaftor, należały: ból głowy (23,9%), ból jamy ustnej i gardła (22,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (22,0%), niedrożność nosa (20,2%), ból brzucha (15,6%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (14,7%), biegunka (12,8%), zawroty głowy (9,2%), wysypka (12,8%) oraz bakterie w płwocinie (12,8%). Zwiększona aktywność aminotransferaz wystąpiła u 12,8% pacjentów otrzymujących iwakaftor wobec 11,5% pacjentów otrzymujących placebo.

U pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były niedrożność nosa (26,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (23,5%), zwiększona aktywność aminotransferaz (14,7%), wysypka (11,8%) oraz bakterie w płwocinie (11,8%).

Ciężkie działania niepożądane u pacjentów otrzymujących iwakaftor obejmowały ból brzucha oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów otrzymujących iwakaftor w badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo i niekontrolowanych). W badaniach tych czas ekspozycji na iwakaftor wynosił od 16 do 144 tygodni. Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o

określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Działania niepożądane, które wystąpiły u leczonych iwakaftorem pacjentów w wieku 2 lat i starszych		
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	bardzo często
	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	bardzo często
	Zawroty głowy	bardzo często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha	często
	Uczucie dyskomfortu w uchu	często
	Szumy w uszach	często
	Przekrwienie błony bębenkowej	często
	Zaburzenia czynności układu przedsionkowego	często
	Niedrożność przewodu słuchowego	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła	bardzo często
	Niedrożność nosa	bardzo często
	Niedrożność zatok	często
	Zaczerwienienie gardła	często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	bardzo często
	Biegunka	bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	bardzo często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Guzy piersi	często
	Zapalenie piersi	niezbyt często
	Ginekomastia	niezbyt często
	Zaburzenia brodawek sutkowych	niezbyt często
	Ból brodawki sutkowej	niezbyt często
Badania diagnostyczne	Bakterie w płwocinie	bardzo często

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W 48-tygodniowych badaniach klinicznych 1 i 2, kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów w wieku 6 lat i starszych, częstości występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferazy (AlAT lub AspAT) >8 , >5 lub >3 x GGN wynosiły odpowiednio 3,7%, 3,7% oraz 8,3% w grupie pacjentów otrzymujących iwakaftor oraz 1,0%, 1,9% oraz 8,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Dwóch pacjentów, jeden z grupy placebo oraz jeden otrzymujący iwakaftor, trwale przerwał leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz, w obu przypadkach >8 x GGN.

U żadnego z pacjentów otrzymujących iwakaftor nie stwierdzono zwiększenia aktywności aminotransferaz >3 x GGN związanego ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $>1,5$ x GGN.

U pacjentów otrzymujących iwakaftor, w większości przypadków zwiększenia aktywności

aminotransferaz do 5-krotnej wartości GGN, zmiany ustępowały samoistnie, bez konieczności przerwania leczenia. Podawanie iwakaftoru było przerywane u większości pacjentów, u których zwiększenie aktywności aminotransferaz było większe niż 5-krotna wartość GGN. We wszystkich przypadkach przerwania podawania ze względu na zwiększoną aktywność aminotransferaz, a następnie wznowienia leczenia, z powodzeniem powrócono do podawania iwakaftoru (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru oceniano u 34 pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat, 61 pacjentów w wieku od 6 do mniej niż 12 lat oraz 94 pacjentów w wieku od 12 do mniej niż 18 lat.

Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny w grupie dzieci i młodzieży. Jest on również podobny do profilu obserwowanego u dorosłych pacjentów.

W 24-tygodniowym otwartym badaniu klinicznym fazy III dotyczącym stosowania iwakaftoru z udziałem 34 pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat (badanie 7) częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) przekraczającej ponad 3-krotnie GGN wynosiła 14,7% (5/34). U wszystkich 5 pacjentów maksymalna aktywność AlAT lub AspAT przekraczała GGN 8-krotnie i powróciła do stanu początkowego po przerwaniu podawania iwakaftoru w postaci granulatu. Podawanie iwakaftoru zostało trwale przerwane u jednego pacjenta. U dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >3 x GGN wynosiła 15,0% (6/40) u pacjentów otrzymujących iwakaftor oraz 14,6% (6/41) u pacjentów otrzymujących placebo. U jednego pacjenta otrzymującego iwakaftor (2,5%) w tej grupie wiekowej stwierdzono zwiększenie aktywności AlAT i AspAT >8 x GGN. Maksymalne wartości wyników prób czynnościowych wątroby (AlAT lub AspAT) były zasadniczo wyższe u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów. W niemal wszystkich przypadkach przerwania podawania ze względu na zwiększenie aktywności aminotransferaz, a następnie wznowienia leczenia, z powodzeniem powrócono do podawania iwakaftoru (patrz punkt 4.4). Obserwowano przypadki sugerujące wystąpienie objawów po ponownym podaniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje specyficzne antidotum w przypadku przedawkowania iwakaftoru. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające, włącznie z monitorowaniem parametrów czynności życiowych, przeprowadzaniem prób czynnościowych wątroby i obserwacją stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego, Kod ATC: R07AX02

Mechanizm działania

Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. *in vitro* iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych w przypadku występowania określonych mutacji bramkowania (wymienionych w punkcie 4.1) powodujących zmniejszenie, w porównaniu do prawidłowego białka CFTR, prawdopodobieństwa otwarcia kanału.

Odpowiedzi obserwowane *in vitro* dla pojedynczych kanałów metodą „patch clamp” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących nadekspresję białka CFTR z mutacjami niekoniecznie korelują z odpowiedzią farmakodynamiczną obserwowaną *in vivo* (np. stężenie jonów chlorkowych w pocie) lub korzyściami klinicznymi. Dokładny mechanizm wzmocnienia przez iwakaftor działania niezmutowanego i z niektórymi mutacjami białka CFTR w zakresie zwiększenia światła kanałów jonowych nie został dokładnie poznany.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach 1 i 2 z udziałem pacjentów z mutacją *G551D* jednego allelu genu *CFTR* iwakaftor prowadził do szybkiego (15 dni), znacznego (średnia zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w 24 tygodniu w porównaniu do początku badania wynosiła odpowiednio -48 mmol/l [95% CI -51, -45] oraz -54 mmol/l [95% CI -62, -47]) i trwałego (utrzymującego się przez 48 tygodni) zmniejszenia stężenia jonów chlorkowych w pocie.

W części 1 badania 5 z udziałem pacjentów z mutacjami bramkowania genu *CFTR*, innymi niż *G551D*, leczenie iwakaftorem prowadziło do szybkiej (15 dni) oraz znaczącej średniej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie w stosunku do wartości początkowej, wynoszącej -49 mmol/l (95% CI -57, -41) w czasie 8 tygodni leczenia. Jednak, u pacjentów z mutacją *G970R-CFTR*, średnia (SD) bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorowych w pocie w tygodniu 8 wyniosła -6,25 (6,55) mmol/l. W drugiej części badania uzyskano wyniki podobne do wyników z pierwszej części. Oznaczone w czasie wizyty kontrolnej po 4 tygodniach (4 tygodnie od zakończenia podawania iwakaftoru) średnie stężenia jonów chlorkowych w pocie pacjentów należących do każdej z grup wykazywały tendencję do powrotu do wartości obserwowanych przed rozpoczęciem leczenia.

W badaniu 7 z udziałem pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat, z mutacją bramkowania na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*, którym podawano 50 mg lub 75 mg iwakaftoru dwa razy na dobę, średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w stosunku do stanu początkowego wyniosła -47 mmol/l (95% CI -58, -36) w 24 tygodniu leczenia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badanie 1 i 2: badania u pacjentów z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania G551D

Skuteczność produktu Kalydeco oceniano w dwóch wielośrodkowych, randomizowanych badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z placebo w grupie kontrolnej, z udziałem klinicznie stabilnych pacjentów z mukowiscydozą z mutacją *G551D* genu *CFTR* w co najmniej jednym allelu, u których wartość natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowowej FEV₁ była $\geq 40\%$ wartości należytnej.

W obu badaniach pacjenci zostali przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej co 12 godzin iwakaftor w dawce 150 mg lub placebo, podawane razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze przez 48 tygodni, jako leczenie dodatkowe do zalecanej terapii mukowiscydozy (np. tobramycyna, dornaza alfa). Stosowanie inhalacji z hipertonicznego roztworu chlorku sodu było niedozwolone.

W badaniu 1 ocenie poddano 161 pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; 122 (75,8%) pacjentów miało mutację *F508del* w drugim allelu. Na początku badania pacjenci w grupie otrzymującej placebo stosowali pewne produkty lecznicze z większą częstością niż pacjenci w grupie otrzymującej iwakaftor. Do tych leków należały: dornaza alfa (73,1% vs. 65,1%), salbutamol (53,8% vs. 42,2%), tobramycyna (44,9% vs. 33,7%) i salmeterol z flutykazonem (41,0% vs. 27,7%). Na początku badania średnia wartość FEV₁ wynosiła 63,6% wartości należytnej (zakres od 31,6% do 98,2%), a średni wiek wynosił 26 lat (zakres: od 12 do 53 lat).

W badaniu 2 ocenie poddano 52 pacjentów, którzy zakwalifikowani zostali do badania mając od 6 do 11 lat, ze średnią (SD) masą ciała 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) pacjentów miało mutację *F508del* w drugim allelu. Na początku badania średnia wartość FEV₁ wynosiła 84,2% wartości należytnej (zakres od 44,0% do 133,8%), a średni wiek wynosił 9 lat (zakres od 6 do 12 lat); u 8 (30,8%) pacjentów z

grupy otrzymującej placebo i 4 (15,4%) pacjentów z grupy otrzymującej iwakaftor wartość FEV₁ wynosiła mniej niż 70% wartości należnej na początku badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności w obydwu badaniach była wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24 tygodnia leczenia.

Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo dla średniej bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24 tygodnia, wynosiła 10,6 punktów procentowych (8,6; 12,6) w badaniu 1 i 12,5 punktów procentowych (6,6; 18,3) w badaniu 2. Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo dla średniej względnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24 tygodnia, wynosiła 17,1% (13,9; 20,2) w badaniu 1 i 15,8% (8,4; 23,2) w badaniu 2. Wartość średnia zmiany FEV₁ (l) od początku badania do 24 tygodnia wynosiła 0,37 l w grupie otrzymującej iwakaftor i 0,01 l w grupie placebo w badaniu 1, oraz 0,30 l w grupie otrzymującej iwakaftor i 0,07 l w grupie placebo w badaniu 2. W obu badaniach poprawa FEV₁ następowała szybko (dzień 15) i utrzymywała się przez 48 tygodni.

Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo dla średniej wartości bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24 tygodnia, wynosiła 11,9 punktów procentowych (5,9; 17,9) u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat w badaniu 1. Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo, dla średnią wartością bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24 tygodnia, wynosiła 6,9% punktów procentowych (-3,8; 17,6) u pacjentów z wartością należną FEV₁ powyżej 90% w badaniu 2.

Wyniki dla klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Wpływ iwakaftoru na pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności w badaniach 1 i 2.				
	Badanie 1		Badanie 2	
Punkt końcowy	Różnica dla zastosowanych terapii^a (95% CI)	Wartość p	Różnica dla zastosowanych terapii^a (95% CI)	Wartość p
Wartość średnia bezwzględnej zmiany punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R^b, w stosunku do początku badania (punkty)^c				
W 24. tygodniu	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
W 48. tygodniu	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Względne ryzyko nasilenia objawów ze strony układu oddechowego				
W 24. tygodniu	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
W 48. tygodniu	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Wartość średnia bezwzględnej zmiany masy ciała w stosunku do początku badania (kg)				
W 24. tygodniu	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
W 48. tygodniu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Wartość średnia bezwzględnej zmiany indeksu BMI (kg/m²), w stosunku do początku badania				
W 24. tygodniu	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
W 48. tygodniu	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Średnia wartość zmiany od początku badania wyrażona wskaźnikiem z-score				
Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku w 48. ^e tygodniu	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
Współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku w 48. ^e tygodniu	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001
CI: przedział ufności; NA: nie analizowano ze względu na małą częstość zdarzeń				
^a Różnica dla zastosowanych terapii = efekt podawania iwakaftoru – efekt placebo				
^b CFQ-R: poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy stanowi właściwy dla choroby wskaźnik związanej ze stanem zdrowia jakości życia pacjenta z mukowiscydozą.				
^c Dane z badania 1 otrzymano na podstawie połączonych danych z kwestionariuszy CFQ-R dla dorosłych i młodzieży oraz kwestionariuszy CFQ-R dla dzieci w wieku od 12 do 13 lat; dane z badania 2 otrzymano na podstawie danych z kwestionariuszy CFQ-R dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat.				
^d Współczynnik ryzyka dla czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia zmian płucnych				
^e U pacjentów w wieku poniżej 20 lat (wg. kryteriów kart rozwoju dzieci <i>CDC Growth Charts</i>).				

Badanie 5: badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania, innymi niż G551D

Badanie 5 było dwuczęściowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, badaniem III fazy w układzie naprzemiennym (część 1), po którym następowało 16-tygodniowe, otwarte przedłużenie badania (część 2). Celem badania było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania genu *CFTR* innymi niż *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* lub *G1349D*).

W 1 części badania pacjenci zostali przydzieleni losowo w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej przez 8 tygodni co 12 godzin 150 mg iwakaftoru lub placebo, z posiłkiem zawierającym tłuszcz. Leczenie to było stosowane, oprócz zalecanego leczenia mukowiscydozy, naprzemiennie z drugim rodzajem leczenia, które zostało włączone w kolejnym 8-tygodniowym okresie, po 4- do 8-tygodniowym okresie eliminacji leku z organizmu. Niedozwolone było wziewne stosowanie hipertonicznego

roztworu chlorku sodu. W drugiej części badania wszyscy pacjenci otrzymywali iwakaftor dodatkowo przez 16 tygodni, zgodnie z zaleceniami z części pierwszej badania. U pacjentów przydzielonych losowo w części pierwszej do leczenia placebo/iwakaftor czas trwania ciągłego leczenia iwakaftorem wynosił 24 tygodnie, natomiast u pacjentów przydzielonych losowo w części pierwszej do leczenia iwakaftor/placebo czas ten wynosił 16 tygodni.

Do badania włączono trzydziestu dziewięciu pacjentów (średni wiek 23 lata) z wartością początkową $FEV_1 \geq 40\%$ wartości należnej (średnia wartość FEV_1 była równa 78% wartości należnej [zakres: 43% do 119%]). U sześćdziesięciu dwóch procent pacjentów (24 z 39) stwierdzono występowanie mutacji *F508del-CFTR* drugiego allelu. Łącznie 36 pacjentów kontynuowało leczenie w ramach drugiej części (18 w każdym cyklu leczenia).

W pierwszej części badania 5 wartość średnia FEV_1 , wyrażona jako procent wartości należnej w punkcie początkowym, u pacjentów otrzymujących placebo wynosiła 79,3%, podczas gdy u pacjentów leczonych iwakaftorem ta wartość wynosiła 76,4%. Ogólna średnia wartość po punkcie początkowym wynosiła, odpowiednio, 76,0% oraz 83,7%. Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV_1 , wyrażonej jako procent wartości należnej, od punktu początkowego do 8. tygodnia (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 7,5% w grupie otrzymującej w tym okresie iwakaftor oraz -3,2% w grupie otrzymującej w tym okresie placebo. Obserwowana różnica (95% CI) pomiędzy leczeniem iwakaftorem i placebo wynosiła 10,7% (7,3, 14,1) ($P < 0,0001$).

Działanie iwakaftoru w całej populacji biorącej udział w badaniu 5 (w tym drugorzędowe punkty końcowe, bezwzględna zmiana wartości BMI w ciągu 8 tygodni leczenia oraz bezwzględna zmiana oceny punktowej objawów ze strony układu oddechowego w kwestionariuszu CFQ-R w ciągu 8 tygodni leczenia) i w grupach stworzonych na podstawie obecności konkretnych mutacji (wartość bezwzględna zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie oraz wartości FEV_1 wyrażonej jako procent wartości należnej w tygodniu 8.) przedstawiono w tabeli 4. Na podstawie klinicznej (procent wartości należnej FEV_1) i farmakodynamicznej (stężenie jonów chlorkowych w pocie) odpowiedzi na iwakaftor nie można określić skuteczności u pacjentów z mutacją *G970R*.

Tabela 4. Wpływ iwakaftoru na zmienne skuteczności w całej populacji oraz dla poszczególnych mutacji genu <i>CFTR</i>		
Bezwzględna zmiana FEV₁ wyrażona jako procent wartości należnej	Współczynnik BMI (kg/m²)	Objawy ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty)
W ciągu 8 tygodni	Tydzień 8	W ciągu 8 tygodni
Wszyscy pacjenci (N=39) Wyniki przedstawione jako średnia (95% CI) zmiana w stosunku do wartości początkowej u pacjentów leczonych iwakaftorem w porównaniu do otrzymujących placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Pacjenci pogrupowani na podstawie rodzaju mutacji (n)		
Wyniki pokazane jako średnia (minimum, maksimum) zmiana w stosunku do wartości początkowej u pacjentów leczonych iwakaftorem w tygodniu 8*:		
Mutacja (n)	Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie (mmol/l)	Bezwzględna zmiana FEV₁ wyrażona jako procent wartości należnej (punkty procentowe)
	Tydzień 8	Tydzień 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	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)

* Nie przeprowadzono analizy statystycznej ze względu na niewielką liczbę pacjentów z poszczególnymi mutacjami.
† Odpowiada wynikowi uzyskanym u jednego pacjenta z mutacją *G551S* w 8 tygodniu po rozpoczęciu leczenia.
†† n=3 w analizie bezwzględnej zmiany zawartości jonów chlorkowych w pocie.

W drugiej części badania 5 wartość średnia (SD) bezwzględnej zmiany FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej (pacjenci przydzieleni losowo do leczenia iwakaftor/placebo w pierwszej części badania) wynosiła po 16 tygodniach ciągłego leczenia iwakaftorem 10,4% (13,2%). Podczas wizyty kontrolnej, 4 tygodnie po zakończeniu leczenia iwakaftorem, wartość średnia (SD) bezwzględnej zmiany FEV₁, wyrażonej jako procent wartości należnej z 16 tygodnia drugiej części badania wynosiła -5,9% (9,4%). U pacjentów przydzielonych losowo do leczenia placebo/iwakaftor w pierwszej części badania po dodatkowych 16 tygodniach leczenia iwakaftorem nastąpiła dalsza zmiana średniej wartości FEV₁ (SD), wyrażonej jako procent wartości należnej, o 3,3% (9,3%). Podczas wizyty kontrolnej, 4 tygodnie po zakończeniu leczenia iwakaftorem, wartość średnia (SD) bezwzględnej zmiany FEV₁, wyrażonej jako procent wartości należnej z 16 tygodnia drugiej części badania wynosiła -7,4% (5,5%).

Badanie 3: badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą z mutacją F508del genu CFTR

Badanie 3 (część A) to 16-tygodniowe badanie kliniczne II fazy, z randomizacją w stosunku 4:1, przeprowadzone metodą grup równoległych z podwójnie ślepą próbą i z placebo w grupie kontrolnej, w którym iwakaftor podawano (150 mg co 12 godzin) 140 pacjentom z mukowiscydozą w wieku 12 lat i starszych, homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* genu *CFTR*, z FEV₁ ≥40% wartości należnej.

Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej (pierwszorzędowy punkt końcowy) od początku badania do 16. tygodnia, wynosiła 1,5 punktu procentowego w grupie otrzymującej iwakaftor i -0,2 punktu procentowego w grupie placebo.

Szacowana różnica pomiędzy grupami otrzymującymi iwakaftor i placebo wynosiła 1,7 punktu procentowego (95% CI -0,6; 4,1). Różnica ta nie była statystycznie istotna (P = 0,15).

Badanie 4: badanie otwarte stanowiące przedłużenie badania głównego

W badaniu 4 pacjenci, którzy ukończyli kontrolowane placebo badania 1 i 2, zostali poddani leczeniu iwakaftorem, podczas gdy pacjenci leczeni iwakaftorem w dalszym ciągu go otrzymywali przez co najmniej 96 tygodni, tj. czas leczenia iwakaftorem nie był krótszy niż 96 tygodni u pacjentów z grupy otrzymującej placebo/iwakaftor oraz nie był krótszy niż 144 tygodnie u pacjentów z grupy otrzymującej iwakaftor/iwakaftor.

Stu czterdziestu czterech (144) pacjentów z badania 1 zostało włączonych do badania 4: 67 pacjentów do grupy placebo/iwakaftor oraz 77 do grupy iwakaftor/iwakaftor. Czterdziestu ośmiu (48) pacjentów z badania 2 zostało włączonych do badania 4: 22 pacjentów do grupy placebo/iwakaftor oraz 26 do grupy iwakaftor/iwakaftor.

W tabeli 5 przedstawiono wyniki wartości średnich (SD) bezwzględnej zmiany FEV₁, wyrażonej jako procent wartości należnej, dla obu grup pacjentów. Dla pacjentów należących do grupy placebo/iwakaftor przyjęto wartość początkową FEV₁, wyrażoną jako procent wartości należnej, równą wartości przyjętej w badaniu 4, natomiast dla pacjentów należących do grupy iwakaftor/iwakaftor przyjęto wartość początkową równą wartości z badań 1 i 2.

Tabela 5. Wpływ iwakaftoru na należną wartość FEV₁ wyrażoną w procentach w badaniu 4			
Oryginalne badanie i leczona grupa	Czas trwania leczenia iwakaftorem (tygodnie)	Zmiana bezwzględna FEV₁ w stosunku do wartości początkowej, wyrażona jako procent wartości należnej (punkty procentowe)	
		N	Średnia (SD)
Badanie 1			
Iwakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Badanie 2			
Iwakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Leczenie w czasie zaślepionego, kontrolowanego, 48-tygodniowego badania III fazy.
[†] Zmiana po 48 tygodniach leczenia placebo w stosunku do punktu początkowego z poprzedniego badania.

Porównanie średniej (SD) bezwzględnej wartości zmiany, wyrażonej jako procent wartości należnej FEV₁, w stosunku do wartości początkowej z badania 4 u pacjentów z grupy iwakaftor/iwakaftor (n=72), którzy zostali włączeni z badania 1, wykazało, że średnia (SD) bezwzględna wartość zmiany wyrażonej jako procent wartości należnej FEV₁ wynosiła 0,0% (9,05). Natomiast u pacjentów z grupy iwakaftor/iwakaftor (n=25) włączonych z badania 2 wartość ta wynosiła 0,6% (9,1). Pokazuje to, że u pacjentów z grupy iwakaftor/iwakaftor poprawa w zakresie wartości FEV₁, wyrażonej jako procent wartości należnej, obserwowana w 48 tygodniu badania początkowego (od dnia 0 do tygodnia 48) utrzymała się do 144 tygodnia. Nie obserwowano dalszej poprawy w badaniu 4 (od 48 do 144 tygodnia).

U pacjentów należących do grupy placebo/iwakaftor włączonych z badania 1, częstość występowania zaostrzeń zmian płucnych w ciągu roku była większa w początkowym badaniu, gdy pacjenci otrzymywali placebo (1,34 przypadków na rok) niż w kolejnym badaniu 4, w którym pacjenci zostali włączeni do grupy otrzymującej iwakaftor (0,48 przypadków rocznie w okresie od 1 dnia do 48 tygodnia oraz 0,67 przypadków na rok w tygodniach od 48 do 96). U pacjentów należących do grupy iwakaftor/iwakaftor, włączonych z badania 1, częstość występowania zaostrzeń zmian płucnych

w ciągu roku wynosiła 0,57 przypadków na rok w okresie od 1 dnia do 48 tygodnia, gdy pacjenci otrzymywali iwakaftor. Po włączeniu pacjentów do badania 4, częstość występowania zaostrzeń zmian płucnych w ciągu roku wyniosła 0,91 przypadków na rok w okresie od 1. dnia do 48. tygodnia oraz 0,77 przypadków na rok w tygodniach od 48 do 96.

U pacjentów, którzy zostali włączeni z badania 2, liczba działań była ogólnie mała.

Badanie 7: badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 2 do mniej niż 6 lat z mutacją G551D lub z mutacją bramkowania inną niż G551D

Profil farmakokinetyczny, bezpieczeństwo i skuteczność iwakaftoru u pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 2 do mniej niż 6 lat, z mutacjami genu *CFTR* *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* lub *S549R* zostały określone w czasie 24-tygodniowego niekontrolowanego badania dotyczącego iwakaftoru (pacjenci o masie ciała poniżej 14 kg otrzymywali iwakaftor w dawce 50 mg, natomiast pacjenci o masie ciała nie mniejszej niż 14 kg otrzymywali iwakaftor w dawce 75 mg). Dawki iwakaftoru były podawane doustnie co 12 godzin z posiłkami zawierającymi tłuszcz jako dodatek do stosowanego sposobu leczenia mukowiscydozy.

W badaniu 7 uczestniczyli pacjenci w wieku od 2 do mniej niż 6 lat (średnia wieku wynosiła 3 lata). Dwudziestu sześciu z 34 pacjentów włączonych do badania (76,5%) miało genotyp *CFTR* *G551D/F508del*, a tylko u 2 pacjentów występowały mutacje inne niż *G551D* (*S549N*). Średnie (SD) stężenie jonów chlorkowych na początku badania (n=25) wynosiło 97,88 mmol/l (14,00). Średnie (SD) stężenie elastazy-1 w kale na początku badania (n=27) wynosiło 28 µg/g (95).

Pierwszorzędowy punkt końcowy bezpieczeństwa został poddany ocenie w 24. tygodniu (patrz punkt 4.8). Do drugorzędowych oraz eksploracyjnych punktów końcowych, które poddano analizie, należała bezwzględna zmiana w stosunku do wartości początkowej stężenia jonów chlorkowych w pocie po 24 tygodniach leczenia, bezwzględna zmiana w stosunku do wartości początkowej masy ciała, indeksu BMI (ang. *body mass index*) oraz wzrostu (w oparciu o wartości z-score dla masy ciała, wskaźnika BMI oraz wzrostu) po 24 tygodniach leczenia oraz wskaźniki czynności trzustki, takie jak stężenie elastazy-1 w kale. Dane dotyczące wartości FEV₁, wyrażonej jako procent wartości należnej (eksploracyjny punkt końcowy) były dostępne w przypadku 3 pacjentów z grupy leczonej iwakaftorem w dawce 50 mg oraz 17 pacjentów z grupy leczonej iwakaftorem w dawce 75 mg.

Wartość średnia (SD) całkowitej (połączone dane dla obu grup pacjentów przyjmujących iwakaftor w różnych dawkach) zmiany wartości wskaźnika BMI w stosunku do wartości początkowej w 24. tygodniu wyniosła 0,32 kg/m² (0,54), a średnia (SD) wartość całkowita zmiany korygowanego do wieku wskaźnika z-score wyniosła 0,37 (0,42). Średnia (SD) wartość zmiany wskaźnika z-score dla wzrostu, korygowanego do wieku wyniosła -0,01 (0,33). Średnia (SD) bezwzględna zmiana stężenia elastazy-1 w kale (n=27) wyniosła 99,8 µg/g (138,4). Sześciu pacjentów, u których początkowe stężenie wynosiło poniżej 200 µg/g, w 24. tygodniu osiągnęło stężenie ≥ 200 µg/g. Średnia (SD) całkowita zmiana procentowej wartości należnej FEV₁ od punktu początkowego do 24 tygodnia (eksploracyjny punkt końcowy) wyniosła 1,8 (17,81).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kalydeco w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z mukowiscydozą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru u zdrowych dorosłych ochotników oraz u pacjentów z mukowiscydozą są podobne.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 150 mg zdrowym ochotnikom po spożyciu posiłku średnie (±SD) wartości AUC i C_{max} wynosiły odpowiednio 10 600 (5 260) ng*h/ml i 768 (233) ng/ml. Po podawaniu dawek co 12 godzin stężenie iwakaftoru w surowicy osiągało stan stacjonarny w ciągu 3 do 5 dni, ze współczynnikiem kumulacji od 2,2 do 2,9.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek wielokrotnych ekspozycja na iwakaftor zazwyczaj zwiększa się wraz ze wzrostem podawanej dawki w zakresie od 25 mg co 12 godzin do 450 mg co 12 godzin.

Ekspozycja na iwakaftor zwiększa się około 2,5- do 4-krotnie, jeśli iwakaftor jest podawany z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Iwakaftor należy zażywać razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Mediana (zakres) wartości t_{max} po spożyciu posiłku wynosi około 4,0 (3,0; 6,0) godziny.

Iwakaftor w postaci granulatu (saszetki 2 x 75 mg) charakteryzuje się podobną biodostępnością jak tabletki o mocy 150 mg, przy podaniu z posiłkiem zawierającym tłuszcze zdrowym, dorosłym osobom. Stosunek geometrycznych średnich oznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (90% CI) dla granulatu w stosunku do tabletek wynosił 0,951 (0,839, 1,08) dla $AUC_{0-\infty}$ oraz 0,918 (0,750, 1,12) dla C_{max} . Wpływ pokarmu na wchłanianie iwakaftoru jest podobny dla obu postaci produktu, tj. dla granulatu i tabletek.

Dystrybucja

Iwakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z α -1-kwaśną glikoproteiną i albuminą. Iwakaftor nie wiąże się z ludzkimi erytrocytami.

Po podawaniu doustnym iwakaftoru w dawce 150 mg co 12 godzin po posiłku przez 7 dni u zdrowych ochotników średnia wartość (\pm SD) pozornej objętości dystrybucji wynosiła 353 (122) l.

Metabolizm

Iwakaftor jest intensywnie metabolizowany u ludzi. Dane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że iwakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Głównymi metabolitami iwakaftoru u ludzi są M1 i M6. M1 posiada około 1/6 siły działania iwakaftoru i uważa się, że jest farmakologicznie czynny. M6 posiada mniej niż 1/50 siły działania iwakaftoru i nie uważa się, aby był farmakologicznie czynny.

Nie jest znany wpływ potencjalnie zmniejszonej aktywności CYP3A4 u pacjentów z wariantem CYP3A4*22 na ekspozycję na iwakaftor.

Eliminacja

Po podaniu doustnym u zdrowych ochotników większość dawki iwakaftoru (87,8%) eliminowana była z kałem po uprzedniej biotransformacji. Główne metabolity M1 i M6 stanowią około 65% całkowitej dawki eliminowanej, z której 22% stanowi M1, a 43% M6. W nieznacznym stopniu iwakaftor wydalany był z moczem w postaci niezmienniczej. Pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosił około 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki po spożyciu posiłku. Pozorny klirens (CL/F) iwakaftoru był podobny u zdrowych osób i pacjentów z mukowiscydozą. Średni (\pm SD) pozorny klirens po jednorazowym podaniu dawki 150 mg wynosił 17,3 (8,4) l/h u zdrowych osób.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka iwakaftoru jest zwykle zależna liniowo od czasu i dawki, w zakresie dawek od 25 mg do 250 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg iwakaftoru u pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7-9 punktów), stężenie C_{max} iwakaftoru było podobne (średnia [\pm SD] 735 [331] ng/ml), natomiast wartość $AUC_{0-\infty}$ zwiększa się w przybliżeniu dwukrotnie (średnia [\pm SD] 16800 [6140] ng*h/ml), w porównaniu do osób zdrowych z takiej samej grupy demograficznej. Symulacje mające na celu prognozę ekspozycji na iwakaftor w stanie stacjonarnym wykazały, że w przypadku zmniejszenia dawkowania ze 150 mg co 12 godzin do 150 mg raz na dobę, u pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości C_{min} w stanie stacjonarnym są porównywalne z wartościami otrzymanymi u pacjentów dorosłych bez zaburzeń czynności wątroby przyjmujących dawkę 150 mg co 12 godzin. Na podstawie tych wyników zalecany jest zmodyfikowany schemat monoterapii z zastosowaniem produktu

lecniczego Kalydeco u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz tabela 2 w punkcie 4.2).

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, 10–15 punktów) na parametry farmakokinetyczne iwakaftoru. Stopień zwiększenia ekspozycji u tych pacjentów nie jest znany, lecz należy się spodziewać, że będzie większy niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kalydeco u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie uważa się, by dostosowanie dawki było konieczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę iwakaftoru u osób z zaburzeniami czynności nerek. W badaniu oceniającym farmakokinetykę u ludzi iwakaftor i jego metabolity jedynie w minimalnym stopniu usuwane były z moczem (stwierdzono obecność jedynie 6,6% całkowitej dawki radioaktywności w moczu). Ilość iwakaftoru wydalanego z moczem w postaci niezmienionej była pomijalna (mniej niż 0,01% po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg). W przypadku łagodnych i umiarkowanych zaburzeń czynności nerek nie ma potrzeby dostosowania dawki. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania iwakaftoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Rasa

Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę iwakaftoru u pacjentów rasy białej (n = 379) i innej niż biała (n = 29) w analizie populacyjnej farmakokinetyki.

Płeć

Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru są podobne u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w monoterapii nie uczestniczyła wystarczająca liczba pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, by możliwe było określenie, czy w ich przypadku parametry farmakokinetyczne są podobne do obserwowanych u młodszych osób dorosłych, czy też odmienne.

Dzieci i młodzież

Przewidywaną ekspozycję na iwakaftor, określoną na podstawie obserwacji stężeń iwakaftoru w badaniach fazy II oraz III, obliczoną na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, przedstawiono dla poszczególnych grup wiekowych w tabeli 6. Ekspozycja u dzieci w wieku od 6 do 11 lat została przewidziana na podstawie symulacji z wykorzystaniem modelu farmakokinetycznego wykorzystującego dane otrzymane w tej grupie wiekowej.

Tabela 6. Średnia (SD) ekspozycja na iwakaftor w poszczególnych grupach wiekowych			
Grupa wiekowa	Dawka	C_{min, ss} (ng/ml)	AUC_{τ, ss} (ng.h/ml)
Od 2 do 5 lat (<14 kg)	50 mg co 12 godzin	577 (317)	10500 (4260)
Od 2 do 5 lat (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	629 (296)	11300 (3820)
Od 6 do 11 lat (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	641 (329)	10760 (4470)
Od 6 do 11 lat (≥25 kg)	150 mg co 12 godzin	958 (546)	15300 (7340)
Od 12 do 17 lat	150 mg co 12 godzin	564 (242)	9240 (3420)
Dorośli (≥18 lat)	150 mg co 12 godzin	701 (317)	10700 (4100)

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Stosowanie iwakaftoru wiązało się z niewielkim zmniejszeniem masy pęcherzyków nasiennych, ze zmniejszeniem ogólnego wskaźnika płodności oraz liczby ciąży u samic kojarzonych z samcami poddawanych leczeniu oraz z istotnym zmniejszeniem liczby powstających ciałek żółtych i miejsc implantacji, a także późniejszym zmniejszeniem średniej liczebności miotu oraz średniej liczby żywych embrionów przypadających na miot u samic poddawanych leczeniu. Poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) w badaniach płodności był równy około 4-krotności ekspozycji ogólnoustrojowej na iwakaftor i jego metabolity w przypadku podawania iwakaftoru w monoterapii u dorosłych ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD).

W badaniu przed- i pourodzeniowym iwakaftor powodował zmniejszenie wskaźników przeżywalności i laktacji, jak również zmniejszenie masy ciała młodych. Wartość NOAEL w badaniach żywotności i wzrostu potomstwa była równa około 3-krotności ekspozycji ogólnoustrojowej na iwakaftor i jego metabolity w przypadku podawania iwakaftoru w monoterapii u dorosłych ludzi przy dawce MRHD. U ciężarnych samic szczura i królika obserwowano przenikanie iwakaftoru przez barierę łożyskową.

U młodych szczurów, którym od 7. do 35. dnia po urodzeniu podawano dawki iwakaftoru, po których narażenie było 0,22-krotnie większe od MRHD określonej na podstawie ogólnoustrojowej ekspozycji na iwakaftor i jego metabolity w przypadku podawania iwakaftoru w monoterapii obserwowano przypadki wystąpienia zaćmy. Przypadki takie nie były obserwowane u płodów pochodzących od samic szczurów leczonych iwakaftorem od 7. do 17. dnia ciąży, młodych szczurów narażonych na iwakaftor poprzez spożywanie mleka do 20. dnia po urodzeniu, oraz 7-tygodniowych szczurów lub 3,5- do 5-miesięcznych psów leczonych iwakaftorem. Potencjalne znaczenie tych obserwacji u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna
Kroskarmeloza sodowa
Octano-bursztynian hypromelozy
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Mannitol
Sukraloza
Sodu laurylosiarczan (E487)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po wymieszaniu, wykazano trwałość mieszaniny przez jedną godzinę.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Granulat jest pakowany w zorientowaną dwuosiowo saszetkę wykonaną z materiału politereftalan etylenu/polietylen/folia/polietylen (BOPET/PE/folia/PE).

Opakowanie zawierające 56 saszetek (4 indywidualne torebki z 14 saszetkami w każdej z torebek)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/003-004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 lipca 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 kwietnia 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Wielka Brytania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
<p>Wnioskodawca jest zobowiązany przeprowadzić długoterminowe badanie skuteczności porównujące progresję choroby u dzieci z mukowiscydozą, z określoną mutacją brankowania genu <i>CFTR</i>, w wieku od 2 do 5 lat w chwili rozpoczęcia leczenia produktem Kalydeco, z progresją choroby u dzieci z mukowiscydozą, z dopasowanej podgrupy, które nigdy nie otrzymywały produktu Kalydeco.</p>	<p>Analiza częściowa 1: grudzień 2017</p> <p>Analiza częściowa 2: grudzień 2019</p> <p>Analiza częściowa 3: grudzień 2021</p> <p>Raport końcowy: grudzień 2023</p>

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTRY — OPAKOWANIE 56 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
Iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 150 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Należy zażyć jedną tabletkę (150 mg) leku Kalydeco co 12 godzin.

Przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

Nie rozkruszać, nie żuć ani nie rozpuszczać tabletek.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Kalydeco 150 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY — OPAKOWANIE 56 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki
Iwakaftor

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTRY — OPAKOWANIE 28 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
Iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 150 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

INSTRUKCJA UŻYCIA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

Nie rozkruszać, nie żuć ani nie rozpuszczać tabletek.

Wsunąć klapkę poniżej, aby zamknąć.

Otworzyć.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Kalydeco 150 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BLISTER — OPAKOWANIE 28 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
Iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka leku Kalydeco zawiera 150 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

INSTRUKCJA UŻYCIA

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

Nie rozkruszać, nie żuć ani nie rozpuszczać tabletek.

Pon Wt Śr Czw Pt Sob Ndz

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY — OPAKOWANIE 28 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki
Iwakaftor

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
Iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 150 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Należy zażyć jedną tabletkę (150 mg) leku Kalydeco co 12 godzin.

Przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

Nie rozkruszać, nie żuć ani nie rozpuszczać tabletek.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Kalydeco 150 mg tabletki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
Iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 150 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE NA SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 50 mg granulat w saszetce
Iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka z granulem zawiera 50 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat w saszetce.

56 saszetek.

4 indywidualne torebki z 14 saszetkami w każdej z torebek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Należy zażyć granulat Kalydeco z jednej saszetki (50 mg) co 12 godzin.

Całą zawartość saszetki należy wymieszać z 5 ml odpowiedniego dla wieku, miękkiego pokarmu lub płynu o temperaturze pokojowej lub niższej i następnie spożyć w całości.

Lek należy zastosować w ciągu jednej godziny po wymieszaniu, tuż przed lub po zawierającym tłuszcz posiłku lub przekąsce.

W celu otwarcia podnieść w tym miejscu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Zastosować w ciągu jednej godziny po wymieszaniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kalydeco 50 mg granulat

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

TOREBKA NA SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 50 mg granulat w saszetce
Iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszетка z granuletem zawiera 50 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat w saszetce.

14 saszetek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Należy zażyć granulat Kalydeco z jednej saszetki (50 mg) co 12 godzin. Całą zawartość saszetki należy wymieszać z 5 ml odpowiedniego dla wieku, miękkiego pokarmu lub płynu o temperaturze pokojowej lub niższej i następnie spożyć w całości. Lek należy zastosować w ciągu jednej godziny po wymieszaniu, tuż przed lub po zawierającym tłuszcze posiłku lub przekąsce.

Przed rozpoczęciem nowej torebki z saszetkami należy wykorzystać wszystkie 7 dawek dobowych.

Rano

Wieczór

NDZ PN WT ŚR CZW PT SOB

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/003

13. NUMER SERII

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kalydeco 50 mg granulat
Iwakaftor
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE NA SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 75 mg granulat w saszetce
Iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka z granulem zawiera 75 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji - patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat w saszetce.

56 saszetek.

4 indywidualne torebki z 14 saszetkami w każdej z torebek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Należy zażyć granulat Kalydeco z jednej saszetki (75 mg) co 12 godzin.

Całą zawartość saszetki należy wymieszać z 5 ml odpowiedniego dla wieku, miękkiego pokarmu lub płynu o temperaturze pokojowej lub niższej i następnie spożyć w całości.

Lek należy zastosować w ciągu jednej godziny po wymieszaniu, tuż przed lub po zawierającym tłuszcz posiłku lub przekąsce.

W celu otwarcia podnieść w tym miejscu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Zastosować w ciągu jednej godziny po wymieszaniu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kalydeco 75 mg granulat

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

TOREBKA NA SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 75 mg granulat w saszetce
Iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszетка z granulem zawiera 75 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat w saszetce.

14 saszetek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Należy zażyć granulat Kalydeco z jednej saszетки (75 mg) co 12 godzin. Całą zawartość saszетки należy wymieszać z 5 ml odpowiedniego dla wieku, miękkiego pokarmu lub płynu o temperaturze pokojowej lub niższej i następnie spożyć w całości. Lek należy zastosować w ciągu jednej godziny po wymieszaniu, tuż przed lub po zawierającym tłuszcze posiłku lub przekąsce.

Przed rozpoczęciem nowej torebki z saszetkami należy wykorzystać wszystkie 7 dawek dobowych.

Rano

Wieczór

NDZ PN WT ŚR CZW PT SOB

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/004

13. NUMER SERII

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SASZETKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kalydeco 75 mg granulat
Iwakaftor
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane Iwakaftor

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kalydeco i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kalydeco
3. Jak przyjmować lek Kalydeco
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kalydeco
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kalydeco i w jakim celu się go stosuje

Lek Kalydeco zawiera substancję czynną iwakaftor. Iwakaftor działa na poziomie błonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) - białka, które tworzy kanał na powierzchni komórki, umożliwiający przemieszczanie cząstek, takich jak jony chlorkowe, do wnętrza i na zewnątrz komórki. U pacjentów z mukowiscydozą (ang.: *Cystic Fibrosis*, CF), mutacja genu *CFTR* (patrz poniżej) powoduje zmniejszenie przemieszczania chlorków. Iwakaftor wpływa na określone nieprawidłowe białka CFTR zwiększając częstość otwierania kanału, co zwiększa przemieszczanie chlorków do wnętrza i na zewnątrz komórki.

Lek Kalydeco w postaci tabletek wskazany jest w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała nie mniejszej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji brankowania genu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* lub *S549R*.

Lek Kalydeco w postaci tabletek wskazany jest również w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku 18 lat i starszych z mutacją *R117H* genu *CFTR*.

Tabletki leku Kalydeco można też stosować w skojarzeniu z tabletkami zawierającymi tezakaftor i iwakaftor w leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 12 lat, u których występują dwie mutacje *F508del* w genie *CFTR* (czyli będących homozygotami pod względem mutacji *F508del*) lub u których występuje jedna mutacja *F508del* i druga określona mutacja (czyli będących heterozygotami pod względem mutacji *F508del*). Jeśli pacjentowi przepisano lek Kalydeco do przyjmowania razem z produktem zawierającym tezakaftor i iwakaftor, powinien się zapoznać z ulotką dołączoną do opakowania produktu złożonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor. Zawiera ona ważne informacje na temat tego, jak należy przyjmować oba leki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Kalydeco

Kiedy nie przyjmować leku Kalydeco:

- jeśli pacjent ma uczulenie na iwakaftor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości problemy z wątrobą. Może być konieczna zmiana dawki przez lekarza.
- U niektórych osób otrzymujących lek Kalydeco (sam lub w skojarzeniu z tezakaftorem i iwakaftorem) obserwowano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych we krwi. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta wystąpił którykolwiek z podanych objawów, mogących świadczyć o zaburzeniach czynności wątroby:
 - ból lub uczucie dyskomfortu w górnej części brzucha po prawej stronie,
 - zażółcenie skóry lub białej części oczu,
 - utrata apetytu,
 - nudności lub wymioty,
 - ciemne zabarwienie moczu.

Lekarz będzie zlecał badania krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia, aby sprawdzić, jaki jest stan wątroby, szczególnie w pierwszym roku leczenia oraz u pacjentów, u których badania krwi wykazały w przeszłości dużą aktywność enzymów wątrobowych.

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości problemy z nerkami.
- Nie zaleca się stosowania leku Kalydeco (samego lub w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor) u pacjentów będących biorcami przeszczepu.
- U niektórych dzieci i młodzieży przyjmujących lek Kalydeco (sam lub w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor) obserwowano przypadki nieprawidłowości dotyczących soczewki oka (zaćma) bez wpływu na widzenie. Lekarz może wykonać badania oczu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.
- Lek Kalydeco (sam lub w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakaftor i iwakaftor) należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których stwierdzono jedną z mutacji genu *CTFR* wymienionych w punkcie 1 (Co to jest lek Kalydeco i w jakim celu się go stosuje).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Kalydeco u dzieci w wieku poniżej 2 lat z mutacją bramkowania, ponieważ nie wiadomo, czy iwakaftor jest bezpieczny i skuteczny u tych dzieci. Tego leku nie należy również podawać pacjentom w wieku poniżej 18 lat z mutacją *R117H*, ponieważ iwakaftor może nie działać u tych pacjentów.

Leku Kalydeco w skojarzeniu z tezakaftorem/iwakaftorem nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie wiadomo, czy leki te są bezpieczne i skuteczne u takich pacjentów.

Lek Kalydeco a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Kalydeco lub zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki lub o przeprowadzeniu dodatkowych badań kontrolnych.

- leki przeciwgrzybicze, takie jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol i flukonazol, stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych;
- leki przeciwbakteryjne, takie jak telitromycyna, klarytromycyna, erytromycyna, ryfampicyna i ryfabutyna, stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- leki przeciwdrgawkowe, takie jak fenobarbital, karbamazepina i fenytoina, stosowane w leczeniu napadów padaczkowych;
- leki roślinne, takie jak ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*);
- leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus i syrolimus stosowane po przeszczepieniu narządu;
- glikozydy nasercowe, takie jak digoksyna, stosowane w leczeniu łagodnej lub umiarkowanej postaci zastoinowej niewydolności serca i zaburzeń rytmu serca, zwanych migotaniem przedsionków;
- leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, stosowane w zapobieganiu tworzenia lub powiększania się zakrzepów we krwi i naczyniach krwionośnych;
- leki na cukrzycę, takie jak glimepiryd lub glipezylid, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi.

Stosowanie leku Kalydeco z jedzeniem i pić

Należy unikać pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty lub gorzkie pomarańcze w trakcie stosowania leku Kalydeco, ponieważ mogą one zwiększać działania niepożądane leku Kalydeco przez zwiększenie ilości iwakaftoru w organizmie.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jeżeli jest to możliwe, lepiej unikać stosowania leku Kalydeco w okresie ciąży, a lekarz pomoże zdecydować, co jest najlepsze dla pacjentki i jej dziecka.

Nie wiadomo, czy iwakaftor przenika do mleka kobiecego. Jeżeli pacjentka planuje karmić piersią, przed zażyciem leku Kalydeco powinna poradzić się lekarza. Lekarz zdecyduje, czy zalecić przerwanie karmienia piersią, czy przerwanie leczenia iwakaftorem. Lekarz rozważy korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Kalydeco może spowodować wystąpienie zawrotów głowy. Jeśli pacjent ma zawroty głowy, nie powinien prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje na temat składników leku Kalydeco

Lek Kalydeco zawiera laktozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Kalydeco zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Kalydeco

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka leku Kalydeco to jedna tabletki 150 mg co 12 godzin (w sumie 2 tabletki, czyli 300 mg na dobę).

Zalecana dawka leku Kalydeco w przypadku stosowania go w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym tezakafator i iwakaftor to jedna tabletki produktu zawierającego tezakafator i iwakaftor rano i jedna tabletki leku Kalydeco 150 mg wieczorem. Tabletki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin.

Należy kontynuować stosowanie wszystkich leków, które pacjent przyjmuje, chyba że lekarz zdecyduje o zaprzestaniu stosowania któregoś z nich.

Jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby (umiarkowane lub ciężkie), lekarz może zmniejszyć dawkę tabletek, ponieważ wątroba takiego pacjenta nie usuwa leku tak szybko jak u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Stosowanie u dzieci

Inne postaci tego leku (granulat w saszetce) są odpowiedniejsze dla dzieci w wieku poniżej 6 lat. Informacje na ich temat można uzyskać u lekarza lub farmaceuty.

Lek Kalydeco przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletkę należy połknąć w całości. Nie rozkruszać, nie żuć ani nie rozpuszczać tabletek. Tabletki Kalydeco należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

Posiłki lub przekąski zawierające tłuszcze to między innymi te, które są przygotowane na maśle lub oleju, lub zawierają jajka. Inne pokarmy zawierające tłuszcze:

- ser, pełne mleko, produkty z pełnego mleka, jogurt, czekolada;
- mięsa, tłuste ryby;
- awokado, hummus, produkty na bazie soi (tofu);
- orzechy, batony odżywcze lub napoje zawierające tłuszcze.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Kalydeco

U pacjenta mogą wystąpić działania niepożądane, w tym te wymienione poniżej w punkcie 4. Jeżeli wystąpią, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Jeżeli jest to możliwe, należy mieć przy sobie lek i tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Kalydeco

Należy zażyć pominiętą dawkę, jeżeli od czasu jej pominięcia upłynęło mniej niż 6 godzin. W przeciwnym razie należy poczekać do czasu przyjęcia kolejnej dawki, zgodnie z planem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Kalydeco

Lek Kalydeco należy przyjmować tak długo, jak jest to zalecane przez lekarza. Nie należy przerywać przyjmowania bez zalecenia lekarza. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Do ciężkich działań niepożądanych należą ból żołądka (brzucha) oraz zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi. Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z tych działań niepożądanych, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 osoby na 10)

- zakażenie górnych dróg oddechowych (przeziębienie), w tym ból gardła i zatłany nos;
- ból głowy;
- zawroty głowy;
- biegunka;
- wysypka;
- zmiana rodzaju bakterii obecnych w śluzie u pacjenta;

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 10)

- katar;

- ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu;
- dzwonięcie w uszach;
- zaczerwienienie wewnątrz ucha;
- zaburzenia ucha wewnętrznego (zawroty głowy lub uczucie wirowania);
- niedrożność zatok;
- zaczerwienienie gardła;
- guzy w piersiach;
- nudności.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 100)

- niedrożność przewodu słuchowego;
- zapalenie piersi;
- powiększenie piersi;
- zmiany lub ból w obrębie brodawki sutkowej.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży są podobne do tych, jakie obserwuje się u osób dorosłych i u młodzieży. U małych dzieci częściej jednak obserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kalydeco

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kalydeco

- Substancją czynną leku jest iwakaftor. Każda tabletkowa powlekana zawiera 150 mg iwakaftoru.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, octano-bursztynian hypromelozy, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan (E487), krzemionka koloidalna i magnezu stearynian.
 - Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), makrogol (PEG 3350), talk, lak aluminiowy z indygotyną (E132) i wosk Carnauba.
 - Tusz do nadruku na tabletkach: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek.

Patrz koniec punktu 2 – Ważne informacje na temat składników leku Kalydeco.

Jak wygląda lek Kalydeco i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Kalydeco 150 mg są jasnoniebieskie, w kształcie kapsułki, o rozmiarze 16,5 mm x 8,4 mm, z czarnym nadrukiem „V 150” na jednej stronie i bez nadruku na drugiej stronie.

Dostępne są następujące wielkości opakowań leku Kalydeco:

- Opakowanie blistrów zawierające 28 tabletek powlekanych
- Blistry zawierające 56 tabletek powlekanych
- Butelka zawierająca 56 tabletek powlekanych

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London W2 6BD

Wielka Brytania

Tel.: +44 (0) 1923 437672

Wytwórca:

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Wielka Brytania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kalydeco 50 mg granulat w saszetce

Kalydeco 75 mg granulat w saszetce

Iwakaftor

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem leku dziecku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kalydeco i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Kalydeco dziecku
3. Jak przyjmować lek Kalydeco
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kalydeco
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kalydeco i w jakim celu się go stosuje

Lek Kalydeco zawiera substancję czynną iwakaftor. Iwakaftor działa na poziomie błonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) - białka, które tworzy kanał na powierzchni komórki, umożliwiający przemieszczanie cząstek, takich jak jony chlorkowe, do wnętrza i na zewnątrz komórki. U pacjentów z mukowiscydozą (ang.: *Cystic Fibrosis*, CF), mutacja genu *CFTR* (patrz poniżej) powoduje zmniejszenie przemieszczania chlorków. Iwakaftor wpływa na określone nieprawidłowe białka CFTR zwiększając częstość otwierania kanału, co zwiększa przemieszczanie chlorków do wnętrza i na zewnątrz komórki.

Lek Kalydeco w postaci granulatu wskazany jest w leczeniu dzieci z mukowiscydozą w wieku 2 lat i starszych oraz o masie ciała mniejszej niż 25 kg, z jedną z następujących mutacji bramkowania genu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* lub *S549R*.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Kalydeco dziecku

Kiedy nie przyjmować leku Kalydeco:

- jeśli dziecko ma uczulenie na iwakaftor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u dziecka stwierdzono problemy z wątrobą występujące obecnie lub w przeszłości. Może być konieczna zmiana dawki podawanej dziecku przez lekarza.
- U niektórych osób otrzymujących lek Kalydeco obserwowano zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych we krwi. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli u dziecka wystąpił którykolwiek z podanych objawów, mogących świadczyć o zaburzeniach czynności wątroby:

- ból lub uczucie dyskomfortu w górnej części brzucha po prawej stronie,
- zażółcenie skóry lub białej części oczu,
- utrata apetytu,
- nudności lub wymioty,
- ciemne zabarwienie moczu.

Lekarz będzie zlecał badania krwi dziecka przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia, aby sprawdzić, jaki jest stan wątroby, szczególnie w pierwszym roku leczenia oraz u dzieci, u których badania krwi wykazały w przeszłości dużą aktywność enzymów wątrobowych.

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u dziecka występują lub występowały w przeszłości problemy z nerkami.

Nie zaleca się stosowania leku Kalydeco u pacjentów będących biorcami przeszczepu.

- U niektórych dzieci i młodzieży obserwowano w czasie leczenia przypadki nieprawidłowości dotyczących soczewki oka (zaćma) bez wpływu na widzenie. Lekarz dziecka może wykonać badania oczu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Dzieci

Nie należy stosować leku Kalydeco u dzieci w wieku poniżej 2 lat z mutacją bramkowania, ponieważ nie wiadomo, czy iwakaftor jest bezpieczny i skuteczny u tych dzieci.

Lek Kalydeco a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Kalydeco lub zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki lub o przeprowadzeniu dodatkowych badań kontrolnych.

- leki przeciwgrzybicze, takie jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol i flukonazol, stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych;
 - leki przeciwbakteryjne, takie jak telitromycyna, klarytromycyna, erytromycyna, ryfampicyna i ryfabutyna, stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
 - leki przeciwdrgawkowe, takie jak fenobarbital, karbamazepina i fenytoina, stosowane w leczeniu napadów padaczkowych;
 - leki roślinne, takie jak ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*);
 - leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus i syrolimus stosowane po przeszczepieniu narządu;
 - glikozydy nasercowe, takie jak digoksyna, stosowane w leczeniu łagodnej lub umiarkowanej postaci zastoinowej niewydolności serca i zaburzeń rytmu serca, zwanych migotaniem przedsionków;
 - leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, stosowane w zapobieganiu tworzenia lub powiększania się zakrzepów we krwi i naczyniach krwionośnych;
- leki na cukrzycę, takie jak glimepiryd lub glipizyd, stosowane w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi.

Stosowanie leku Kalydeco z jedzeniem i pićm

Należy unikać podawania dziecku pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty lub gorzkie pomarańcze w trakcie stosowania leku Kalydeco, ponieważ mogą one zwiększać występowanie działań niepożądanych leku Kalydeco przez zwiększenie ilości iwakaftoru w organizmie dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Kalydeco może powodować u dziecka zawroty głowy. Jeśli dziecko ma zawroty głowy, zaleca się, aby dziecko nie jeździło na rowerze ani nie wykonywało innych czynności wymagających pełnej uwagi.

Ważne informacje na temat składników leku Kalydeco

Lek Kalydeco zawiera laktozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u dziecka nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed podaniem leku.

Lek Kalydeco zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Kalydeco

Ten lek należy zawsze podawać dziecku zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lekarz określi dawkę odpowiednią dla dziecka. Należy kontynuować stosowanie wszystkich leków, które dziecko przyjmuje, chyba że lekarz zdecyduje o zaprzestaniu stosowania któregośkolwiek z nich.

W tabeli 1 przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania leku Kalydeco.

Tabela 1 Dawkowanie zalecane dla pacjentów w wieku 2 lat i starszych		
Masa ciała	Dawka	Całkowita dawka dobową
Mniej niż 14 kg	Jedna saszetka zawierająca 50 mg granulatu przyjmowanego co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcz	100 mg
14 kg do mniej niż 25 kg	Jedna saszetka zawierająca 75 mg granulatu przyjmowanego co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcz	150 mg
25 kg lub więcej	Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta leku Kalydeco w postaci tabletek.	

Jeżeli u dziecka występują umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby, lekarz dziecka może zmniejszyć dawkę leku Kalydeco, ponieważ wątroba takiego pacjenta nie usuwa leku tak szybko, jak u dzieci z prawidłową czynnością wątroby.

- Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby: dawka może być zmniejszona do jednej saszetki raz na dobę (50 mg dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 14 kg oraz 75 mg dla dzieci o masie ciała większej niż 14 kg i mniejszej niż 25 kg).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby: nie zaleca się stosowania, jednak lekarz prowadzący może zdecydować o tym, czy przyjmowanie leku Kalydeco jest u dziecka odpowiednie, i jeśli tak, to konieczne jest zmniejszenie dawki do jednej saszetki raz na dwa dni (50 mg dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 14 kg oraz 75 mg dla dzieci o masie ciała większej niż 14 kg i mniejszej niż 25 kg).

Lek Kalydeco przeznaczony jest do podawania doustnego.

Każda saszetka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Podawanie leku Kalydeco dzieciom

- Saszetkę trzymać linią cięcia do góry.
- Wstrząsnąć delikatnie saszetką, aby zawartość opadła na dno.
- Przerwać lub przeciąć saszetkę wzdłuż linii.

- Wymieszać całą zawartość saszetki z 5 ml odpowiedniego dla wieku, miękkiego pokarmu lub płynu. Jedzenie lub płyn powinny mieć temperaturę pokojową lub niższą. Niektóre przykłady odpowiednich dla wieku miękkich pokarmów lub płynów to puree z owoców lub warzyw, jogurt, mus jabłkowy, woda, mleko lub sok.
- Po wymieszaniu, lek należy natychmiast podać dziecku. Jeśli nie jest to możliwe, należy to zrobić w ciągu godziny od wymieszania. Należy upewnić się, że mieszanina została natychmiast spożyta w całości.
- Bezpośrednio przed podaniem lub po podaniu leku, należy podać dziecku posiłek lub przekąskę zawierające tłuszcze (przykłady takich pokarmów znajdują się poniżej).

Posiłki lub przekąski zawierające tłuszcze to między innymi te, które są przygotowane na maśle lub oleju, lub zawierają jajka. Inne pokarmy zawierające tłuszcze:

- ser, pełne mleko, produkty z pełnego mleka, jogurt, czekolada;
- mięsa, tłuste ryby;
- awokado, hummus, produkty na bazie soi (tofu);
- orzechy, batony odżywcze lub napoje zawierające tłuszcze.

Podanie dziecku większej niż zalecana dawki leku Kalydeco

U dziecka mogą wystąpić działania niepożądane, w tym te wymienione poniżej w punkcie 4. Jeżeli wystąpią, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Jeżeli jest to możliwe, należy mieć przy sobie lek i tę ulotkę.

Pominięcie podania dziecku leku Kalydeco

Należy podać pominiętą dawkę, jeżeli od czasu jej pominięcia upłynęło mniej niż 6 godzin. W przeciwnym razie należy poczekać do czasu podania kolejnej dawki, zgodnie z planem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie podawania dziecku leku Kalydeco

Lek Kalydeco należy podawać dziecku tak długo, jak jest to zalecane przez lekarza dziecka. Nie należy przerywać podawania leku dziecku bez zalecenia lekarza dziecka. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Do ciężkich działań niepożądanych należą ból żołądka (brzucha) oraz zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi. Jeśli u dziecka wystąpi którekolwiek z tych działań niepożądanych, należy natychmiast zwrócić się do lekarza dziecka.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 osoby na 10)

- zakażenie górnych dróg oddechowych (przeziębienie), w tym ból gardła i zatkania nos;
- ból głowy;
- zawroty głowy;
- biegunka;
- wysypka;
- zmiana rodzaju bakterii obecnych w śluzie u pacjenta;

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 10)

- katar;
- ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu;
- dzwonienie w uszach;
- zaczerwienienie wewnątrz ucha;
- zaburzenia ucha wewnętrznego (zawroty głowy lub uczucie wirowania);
- niedrożność zatok;

- zaczerwienienie gardła;
- guzy w piersiach.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 100)

- niedrożność przewodu słuchowego;
- zapalenie piersi;
- powiększenie piersi;
- zmiany lub ból w obrębie brodawki sutkowej.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane obserwowane u dzieci są podobne do tych, jakie obserwuje się u osób dorosłych i u młodzieży. U małych dzieci częściej jednak obserwuje się zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kalydeco

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Po wymieszaniu wykazano trwałość mieszaniny przez jedną godzinę.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kalydeco

- Kalydeco 50 mg granulat w saszetce: Substancją czynną leku jest iwakaftor. Każda saszetka zawiera 50 mg iwakaftoru.
- Kalydeco 75 mg granulat w saszetce: Substancją czynną leku jest iwakaftor. Każda saszetka zawiera 75 mg iwakaftoru.
- Pozostałe składniki to: krzemionka koloidalna, kroskarmeloza sodowa, octano-bursztynian hypromelozy, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, mannitol, sukraloza oraz sodu laurylosiarczan (E487).

Patrz koniec punktu 2 – Ważne informacje na temat składników leku Kalydeco.

Jak wygląda lek Kalydeco i co zawiera opakowanie

Lek Kalydeco 50 mg granulat w saszetce to biały lub prawie biały granulat.

Lek Kalydeco 75 mg granulat w saszetce to biały lub prawie biały granulat.

Granulat znajduje się w saszetce.

- Wielkość opakowania: 56 saszetek (4 indywidualne torebki z 14 saszetkami w każdej z torebek).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania
Tel.: +44 (0) 1923 437672

Wytwórca:
Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Wielka Brytania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.