

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 75 mg tabletki powlekane
Kalydeco 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kalydeco 75 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 75 mg iwakaftoru (*ivacaftorum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 83,6 mg laktozy jednowodnej.

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg iwakaftoru (*ivacaftorum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 167,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Kalydeco 75 mg tabletki powlekane

Jasnoniebieska tabletka powlekana w kształcie kapsułki, z czarnym nadrukiem „V 75” na jednej stronie i gładka na drugiej stronie (12,7 mm × 6,8 mm o zmodyfikowanym kształcie tabletki).

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kalydeco w postaci tabletek jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą (*ang.*: *Cystic Fibrosis*, CF) w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej, z mutacją *R117H* genu *CFTR* lub jedną z następujących mutacji bramkowania (klasy III) genu mukowiscydozowego błonowego regulatora przewodnictwa (*ang.* *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* lub *S549R* (patrz punkty 4.4 i 5.1).
- w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi tezakaftor i iwakaftor w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą (CF) w wieku 6 lat i starszych, 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*.

- w schemacie leczenia skojarzonego z tabletkami zawierającymi iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, którzy mają co najmniej jedną mutację *F508del* w genie *CFRT* (patrz punkt 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 genu *CFTR* (patrz punkt 4.1). Należy określić fazę wariantu poliT zidentyfikowanego z mutacją *R117H* zgodnie z lokalnymi zaleceniami klinicznymi.

Dawkowanie

Dawkowanie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych podano w Tabeli 1.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania

	Dawka poranna	Dawka wieczorna
Iwakaftor w monoterapii		
6 lat i powyżej, ≥25 kg	Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem		
6 lat do <12 lat, <30 kg	Jedna tabletkę zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru	Jedna tabletkę zawierająca 75 mg iwakaftoru
6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Jedna tabletkę zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru
12 lat i powyżej	Jedna tabletkę zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem		
6 lat do <12 lat, <30 kg	Dwie tabletkę zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru	Jedna tabletkę zawierająca 75 mg iwakaftoru
6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Dwie tabletkę zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru
12 lat i powyżej	Dwie tabletkę zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru

Poranną i wieczorną dawkę należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcze (patrz: Sposób podawania).

Pominięcie dawki

Jeśli minęło 6 godzin lub mniej od pominięcia porannej lub wieczornej dawki, pacjenta należy pouczyć, że powinno się przyjąć ją jak najszybciej, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Jeśli minęło więcej niż 6 godzin od planowanego czasu przyjęcia dawki, należy poinformować pacjenta, aby poczekał do czasu następnej planowej dawki.

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego nie powinni przyjmować jednocześnie więcej niż jednej dawki któregośkolwiek produktu leczniczego.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A

W przypadku jednoczesnego podawania z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem lub iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem, dawkę należy zmniejszyć (patrz zalecana dawka w Tabeli 2). Odstępy między dawkami należy modyfikować zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A

	Umiarkowane inhibitory CYP3A	Silne inhibitory CYP3A
Iwakaftor w monoterapii		
6 lat i powyżej, ≥25 kg	Jedna poranna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru raz na dobę. Bez dawki wieczornej.	Jedna poranna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru dwa razy w tygodniu, w odstępach około 3- do 4-dniowych. Bez dawki wieczornej.
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem		
6 lat do <12 lat, <30 kg	Naprzemiennie codziennie rano: - jedna tabletka zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru pierwszego dnia - jedna tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru drugiego dnia. Kontynuować naprzemiennie przyjmowanie tabletek codziennie. Bez dawki wieczornej.	Jedna poranna tabletka zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru dwa razy w tygodniu, w odstępach około 3- do 4-dniowych. Bez dawki wieczornej.
6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Naprzemiennie codziennie rano: - jedna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę pierwszego dnia - jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru drugiego dnia. Kontynuować naprzemiennie przyjmowanie tabletek codziennie. Bez dawki wieczornej.	Jedna poranna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru dwa razy w tygodniu, w odstępach około 3- do 4-dniowych. Bez dawki wieczornej.
12 lat i powyżej	Naprzemiennie codziennie rano: - jedna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru pierwszego dnia - jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru drugiego dnia Kontynuować naprzemiennie przyjmowanie tabletek codziennie. Bez dawki wieczornej.	Jedna poranna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru dwa razy w tygodniu, w odstępach około 3- do 4-dniowych. Bez dawki wieczornej.

	Umiarkowane inhibitory CYP3A	Silne inhibitory CYP3A
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem		
6 lat do <12 lat, <30 kg	Naprzemiennie codziennie rano: - dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru pierwszego dnia - jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru drugiego dnia Kontynuować naprzemiennie przyjmowanie tabletek codziennie. Bez dawki wieczornej.	Dwie poranne tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru dwa razy w tygodniu, w odstępach około 3- do 4-dniowych. Bez dawki wieczornej.
6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Naprzemiennie codziennie rano: - dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru pierwszego dnia - jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru drugiego dnia Kontynuować naprzemiennie przyjmowanie tabletek codziennie. Bez dawki wieczornej.	Dwie poranne tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru dwa razy w tygodniu, w odstępach około 3- do 4-dniowych. Bez dawki wieczornej.
12 lat i powyżej	Naprzemiennie codziennie rano: - dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru pierwszego dnia - jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru drugiego dnia Kontynuować naprzemiennie przyjmowanie tabletek codziennie. Bez dawki wieczornej.	Dwie poranne tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru dwa razy w tygodniu, w odstępach około 3- do 4-dniowych. Bez dawki wieczornej.

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). Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (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 iwakaftoru w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugh).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) dawkę iwakaftoru podawanego w monoterapii należy zmniejszyć do 150 mg raz na dobę.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) dawkę iwakaftoru podawanego w monoterapii należy zmniejszyć do 150 mg co drugi dzień lub rzadziej.

Zalecenia dotyczące stosowania dawki wieczornej w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem lub iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem podane są w Tabeli 3.

Tabela 3. Zalecenia dotyczące dawkowania dla pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

	Umiarkowane (klasa B w skali Childa-Pugha)	Ciężkie (klasa C w skali Childa-Pugha)
Iwakaftor w monoterapii		
6 lat i powyżej, ≥25 kg	Jedna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru raz na dobę, rano. Bez dawki wieczornej.	Nie zaleca się stosowania, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania: jedna poranna tabletkę zawierająca 150 mg iwakaftoru co drugi dzień lub rzadziej. Odstępy między dawkami należy modyfikować zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją. Bez dawki wieczornej.
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem		
6 lat do <12 lat, <30 kg	Jedna tabletkę zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru raz na dobę, rano. Bez dawki wieczornej.	Nie zaleca się stosowania, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania: jedna poranna tabletkę zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru raz na dobę lub rzadziej. Odstępy między kolejnymi dawkami należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji na produkt leczniczy. Bez dawki wieczornej.

6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Jedna tabletką zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę, rano. Bez dawki wieczornej.	Nie zaleca się stosowania, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania: jedna poranna tabletką zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę lub rzadziej. Odstępy między kolejnymi dawkami należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji na produkt lecniczy. Bez dawki wieczornej.
12 lat i powyżej	Jedna tabletką zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę, rano. Bez dawki wieczornej.	Nie zaleca się stosowania, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania: jedna poranna tabletką zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę lub rzadziej. Odstępy między dawkami należy modyfikować zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją. Bez dawki wieczornej.
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem		
6 lat do <12 lat, <30 kg	Stosowanie niezalecane. Zastosowanie należy rozważyć tylko wtedy, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna i oczekuje się, że korzyści przewyższą ryzyko. W przypadku stosowania: naprzemiennie każdego dnia: dwie tabletki iwakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/eleksakaftoru 50 mg naprzemiennie z jedną tabletką iwakaftoru 37,5 mg/tezakaftoru 25 mg/eleksakaftoru 50 mg. Bez dawki wieczornej.	Nie należy stosować.

6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Stosowanie niezalecane. Zastosowanie należy rozważyć tylko wtedy, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna i oczekuje się, że korzyści przewyższą ryzyko. W przypadku stosowania: naprzemiennie każdego dnia: dwie tabletki iwakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/eleksakaftoru 100 mg naprzemiennie z jedną tabletką iwakaftoru 75 mg/tezakaftoru 50 mg/eleksakaftoru 100 mg. Bez dawki wieczornej.	Nie należy stosować.
12 lat i powyżej	Stosowanie nie jest zalecane. Zastosowanie należy rozważyć tylko wtedy, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna i oczekuje się, że korzyści przewyższą ryzyko*. W przypadku stosowania: naprzemiennie każdego dnia: dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru naprzemiennie z jedną tabletką zawierającą 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru. Bez dawki wieczornej.	Nie należy stosować*.

* Patrz punkty 4.4 i 4.8.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwakaftoru u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy w monoterapii, ani w skojarzeniu z tezakaftorem i iwakaftorem u dzieci w wieku poniżej 6 lat ani w skojarzeniu z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku poniżej 6 lat z mutacją *R117H* genu *CFTR*. Dostępne dane dotyczące pacjentów w wieku 6 lat i starszych przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem, ponieważ obecnie nie ma dostępnych danych klinicznych uzasadniających inne metody podawania.

Tabletki iwakaftoru należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

W trakcie leczenia należy unikać pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty (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*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R*, mutacją *G970R* lub 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 iwakaftoru w monoterapii u tych pacjentów.

W mniejszym zakresie potwierdzono pozytywny wpływ iwakaftoru u pacjentów z mutacją *R117H-7T* związaną z chorobą o łagodniejszym przebiegu w badaniu 6 (patrz punkt 5.1).

Iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem, nie należy przepisywać pacjentom chorym na mukowiscydozę będącym heterozygotami pod względem mutacji *F508del* i mającym drugą mutację genu *CFTR* niewymienioną w punkcie 4.1.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz i uszkodzenie wątroby

U pacjenta z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym zgłoszono niewydolność wątroby prowadzącą do przeszczepienia narządu, gdy otrzymywał on iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z wcześniej istniejącą zaawansowaną chorobą wątroby (np. marskością, nadciśnieniem wrotnym) i stosować leczenie tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania produktu leczniczego u takich pacjentów należy ich ściśle monitorować po rozpoczęciu leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

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 schematach skojarzonych zawierających tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. U pacjentów przyjmujących iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem zwiększenie to czasami wiązało się z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej. Z tego względu przed rozpoczęciem stosowania iwakaftoru, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach, zaleca się wykonanie u wszystkich pacjentów oznaczeń aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) oraz stężenia bilirubiny całkowitej. U wszystkich pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła choroba wątroby lub zwiększona aktywność aminotransferaz należy rozważyć częstsze wykonywanie testów czynności 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 punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania iwakaftoru w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z tezakafteorem i iwakaftorem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie powinni być leczeni iwakaftorem w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakafteorem i eleksakaftorem. (patrz Tabela 3 oraz punkty 4.2 i 5.2).

Nie zaleca się stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakafteorem i eleksakaftorem. Taki schemat leczenia należy rozważyć tylko wtedy, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna i oczekuje się, że korzyści przewyższą ryzyko. W przypadku stosowania produktu leczniczego należy przyjmować ostrożnie w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 3 i punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania iwakaftoru, zarówno w monoterapii, jak i w schematach skojarzonych zawierających tezakafteorem i iwakaftorem lub iwakaftorem, tezakafteorem i eleksakaftorem, 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, zarówno w monoterapii, jak i w schematach skojarzonych zawierających tezakafteorem i iwakaftorem lub iwakaftorem, tezakafteorem i eleksakaftorem, 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.

Wysypki

Częstość występowania wysypki, w związku przyjmowaniem iwakaftoru stosowanego w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftorem, tezakafteorem i eleksakaftorem, była większa u kobiet niż u mężczyzn, szczególnie u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne. Nie można wykluczyć roli hormonalnych środków antykoncepcyjnych w występowaniu wysypki. U pacjentek stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne, u których wystąpi wysypka, należy rozważyć przerwanie stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftorem, tezakafteorem i eleksakaftorem i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po ustąpieniu wysypki należy rozważyć, czy wznowienie stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftorem, tezakafteorem i eleksakaftorem bez hormonalnych środków antykoncepcyjnych jest właściwe. Jeśli nie dojdzie do nawrotu wysypki, można rozważyć wznowienie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Induktory CYP3A

Ekspozycja na iwakaftorem znacząco się zmniejsza, oczekuje się również zmniejszenia ekspozycji na eleksakaftorem i tezakafteorem, podczas jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A, co w rezultacie może prowadzić do utraty skuteczności iwakaftoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania iwakaftoru (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego tezakafteorem i iwakaftorem lub tezakafteorem, iwakaftorem i eleksakaftorem) z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Inhibitory CYP3A

Ekspozycja na iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Dawkę iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor) należy dostosować podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz Tabela 2 i punkty 4.2 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki/zaćmy bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci i młodzieży leczonych iwakaftorem, w monoterapii lub w schematach leczenia skojarzonego zawierających iwakaftor. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem iwakaftorem. U dzieci i młodzieży, 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 zawierającego tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor (patrz punkt 5.3).

Zawartość laktozy

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

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt 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 P-gp.

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 iwakaftoru (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor) z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku stosowania iwakaftoru (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor) z umiarkowanymi i słabymi induktorami CYP3A.

Inhibitory CYP3A

Iwakaftor jest wrażliwym substratem CYP3A. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, zwiększało ekspozycję na iwakaftor (mierzoną jako pole powierzchni pod

krzywą [AUC]) 8,5-krotnie i zwiększało ekspozycję na M1 w mniejszym stopniu niż na iwakaftor. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna, zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor; patrz Tabela 2 oraz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP3A, zwiększało ekspozycję na iwakaftor 3-krotnie i zwiększało ekspozycję na M1 w mniejszym stopniu niż na iwakaftor. U pacjentów stosujących jednocześnie umiarkowane inhibitory CYP3A, takie jak flukonazol, erytromycyna i werapamil, zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor (patrz Tabela 2 oraz 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 iwakaftorem (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor) należy unikać posiłków lub napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.2).

Możliwość interakcji iwakaftoru z transporterami

W badaniach *in vitro* wykazano, że iwakaftor nie jest substratem OATP1B1 ani OATP1B3. Iwakaftor i jego metabolity są substratami BCRP w warunkach *in vitro*. Ze względu na wysoką przenikalność właściwą temu związkowi i małe prawdopodobieństwo jego wydalenia w stanie niezmienionym, nie należy się spodziewać, aby jednoczesne podawanie inhibitorów BCRP zmieniło ekspozycję na iwakaftor i M1-IVA, jak również nie należy oczekiwać, by jakiegokolwiek potencjalne zmiany ekspozycji na M6-IVA były klinicznie istotne.

Cyprofloksacyna

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

Produkty lecznicze, na które wpływa iwakaftor

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

Substraty CYP2C9

Iwakaftor może hamować CYP2C9. Z tego względu w trakcie stosowania iwakaftoru (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor) 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 iwakaftoru (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor) 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 schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakafator i iwakaftor lub iwakaftor, tezakafator i eleksakafator).

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania iwakaftoru (w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakafator i iwakaftor lub iwakaftor, tezakafator i eleksakafator) 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 iwakaftoru w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy iwakaftor i (lub) jego 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 iwakaftoru, 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

Iwakaftor 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

Do najczęściej występujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących iwakaftor, należą: 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 4 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 schemacie zawierającym tezakaftor i iwakaftor i (lub) iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor również wymieniono w tabeli 4. Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (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 4. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	bardzo często
	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	bardzo często
	Grypa [†]	często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia [†]	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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła	bardzo często
	Niedrożność nosa	bardzo często
	Zaburzenia oddychania [†]	często
	Wodnisty katar [†]	często
	Niedrożność zatok	często
	Zaczerwienienie gardła	często
	Świszczący oddech [†]	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	bardzo często
	Biegunka	bardzo często
	Ból w nadbrzuszu [†]	często
	Wzdęcia [†]	często
	Nudności [*]	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [†]	często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej [†]	często
	Uszkodzenie wątroby [^]	nieznana
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej [^]	nieznana
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka
Trądzik [†]		często
Świąd [†]		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
	Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi [†]	często
	Zwiększone ciśnienie krwi [†]	niezbyt często

* Działania niepożądane oraz częstość występowania zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor.

† Działania niepożądane oraz częstość występowania zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor.

^ W danych zgromadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby (zwiększenia aktywności ALAT i AspAT oraz stężenia bilirubiny całkowitej) w czasie stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem, w tym niewydolność wątroby prowadzącą do przeszczepienia narządu u pacjenta z wcześniej istniejącą marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym. Na podstawie dostępnych danych nie można określić częstości.

Opis wybranych działań niepożądanych

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 $>3 \times$ 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 przerwało leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz, w obu przypadkach $>8 \times$ GGN. U żadnego z pacjentów otrzymujących iwakaftor nie stwierdzono zwiększenia aktywności aminotransferaz $>3 \times$ GGN związanego ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $>1,5 \times$ 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) z zastosowaniem tezakaftoru i iwakaftoru częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >8 , >5 lub $>3 \times$ GGN wynosiła 0,2%, 1,0% i 3,4% u pacjentów otrzymujących tezakaftor i iwakaftor oraz 0,4%, 1,0%, i 3,4% u pacjentów otrzymujących placebo. Jeden pacjent (0,2%) otrzymujący leczenie i 2 pacjentów (0,4%) otrzymujących placebo trwale przerwało leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz. U żadnego z pacjentów leczonych skojarzeniem tezakaftoru i iwakaftoru nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz $>3 \times$ GGN związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej $>2 \times$ GGN.

W kontrolowanym placebo badaniu III fazy, trwającym 24 tygodni z zastosowaniem iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru wartości te wynosiły 1,5%, 2,5% i 7,9% u pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor oraz 1,0%, 1,5% i 5,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania działań niepożądanych w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor oraz 4,0% u pacjentów otrzymujących placebo. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki przerwania leczenia z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

Wysypki

Występowanie wysypki, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, obserwowano podczas stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, częściej u leczonych kobiet (16,3%) i u stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne (20,5%). Patrz punkt 4.4.

Zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej

U pacjentów otrzymujących iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor obserwowano zwykle przemijające i bezobjawowe przypadki zwiększenia aktywności kinazy fosfokreatynowej, które nie prowadziły do przerwania leczenia.

Zwiększone ciśnienie krwi

U pacjentów otrzymujących iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor obserwowano zwiększenie średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości początkowej, wynoszące odpowiednio 3,5 mmHg i 1,9 mmHg.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru w monoterapii oceniano u 6 pacjentów w wieku od 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy, 11 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy, 19 pacjentów w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy, 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 iwakaftoru (w monoterapii lub w schematach leczenia skojarzonego) jest zasadniczo podobny w grupie dzieci i młodzieży i jest także podobny u dorosłych pacjentów.

Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) obserwowana w badaniach 2, 5 i 6 (pacjenci w wieku od 6 lat do poniżej 12 lat), badaniu 7 (pacjenci w wieku 2 lat do poniżej 6 lat) i badaniu 8 (pacjenci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 24 miesięcy) podano w Tabeli 5. W badaniach kontrolowanych placebo częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz była podobna w grupie leczonej iwakaftorem (15,0%) i w grupie placebo (14,6%). Maksymalne stężenia w wynikach testów czynności wątroby były ogółem większe u dzieci i młodzieży niż u starszych pacjentów. We wszystkich populacjach zwiększone wyniki testów czynności wątroby powróciły do wartości początkowych po przerwaniu leczenia, a w niemal wszystkich przypadkach przerwania leczenia 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. W badaniu 7 u jednego pacjenta trwale przerwano podawanie iwakaftoru. W badaniu 8 u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej i żaden nie przerwał leczenia iwakaftorem z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz w którejkolwiek z kohort wyodrębnionych według wieku (informacje na temat postępowania w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.4).

Tabela 5. Zwiększenie aktywności aminotransferaz u pacjentów w wieku od 4 miesięcy do <12 lat leczonych iwakaftorem w monoterapii

	liczba	% pacjentów >3 × GGN	% pacjentów >5 × GGN	% pacjentów >8 × GGN
6 do <12 lat	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 do <6 lat	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 do <24 miesięcy	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 do <12 miesięcy	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 do <6 miesięcy	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

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 testów czynności 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 zwiększał również prawdopodobieństwo otwarcia kanału przy mutacji *R117H* genu *CFTR*, przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Mutacja *G970R* powoduje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka CFTR na powierzchni komórki. Może to wyjaśniać wyniki obserwowane u pacjentów z tą mutacją w badaniu 5 (patrz „Działanie farmakodynamiczne” i „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”).

Odpowiedzi obserwowane *in vitro* dla pojedynczych kanałów metodą „patch clamp” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących ekspresję 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 białka CFTR i niektórych zmutowanych postaci tego białka 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). W analizie podgrup według wieku różnica między grupami leczenia wynosiła -21,87 mmol/l (95% CI -26,46; -17,28) u pacjentów w wieku 18 lat i starszych oraz -27,63 mmol/l (95% CI -37,16; -18,10) u pacjentów w wieku 6–11 lat. Do badania włączono dwóch pacjentów w wieku od 12 do 17 lat.

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego 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 schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor a placebo oraz -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7; -2,3) między iwakaftorem a placebo.

U pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat będących homozygotami lub heterozygotami pod względem mutacji *F508del* i z obecnością drugiej mutacji związanej z resztkową aktywnością CFTR średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 8. w obrębie grupy wynosiła -12,3 mmol/l (95% CI: -15,3; -9,3) w grupie otrzymującej tezakaftor i iwakaftor.

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor

U pacjentów z mutacją *F508del* w jednym allelu, u których w drugim allelu znajduje się mutacja przewidująca brak wytwarzania białka CFTR lub wytwarzanie białka CFTR nietransportującego jonów chlorkowych i niereagującego na iwakaftor oraz tezakaftor i iwakaftor w skojarzeniu (mutacja związana z minimalną funkcją), w warunkach *in vitro*, różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor i grupą placebo w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. włącznie wynosiła -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3).

U pacjentów będących homozygotami pod względem mutacji *F508del* różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor a grupą otrzymującą tezakaftor i iwakaftor w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 4. wynosiła -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1, -40,1).

U pacjentów będących heterozygotami z mutacją *F508del* i mutacją związaną z defektem bramkowania lub resztkową aktywnością CFTR w drugim allelu, różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor a grupą kontrolną (grupa otrzymująca iwakaftor w monoterapii plus grupa otrzymująca tezakaftor i iwakaftor), w odniesieniu do średniej bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie, od początku badania do tygodnia 8. wynosiła -23,1 mmol/l (95% CI: -26,1, -20,1).

U pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* lub heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i z obecnością mutacji związanej z minimalną funkcją średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania (n=62) do tygodnia 24. włącznie (n=60) wynosiła -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7; -58,2)*. Średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 12. włącznie (n=59) wynosiła -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1; -56,1).

* Nie od wszystkich uczestników uwzględnionych w analizach były dostępne dane dla każdej wizyty kontrolnej, zwłaszcza począwszy od 16. tygodnia. Możliwość zbierania danych w 24. tygodniu była utrudniona przez pandemię COVID-19. Pandemia miała mniejszy wpływ na dane z 12. tygodnia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Iwakaftor w monoterapii

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

Skuteczność iwakaftoru 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 wydechowej FEV₁ była $\geq 40\%$ wartości należącej.

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 produktów leczniczych 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 należącej (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 w wieku od 6 do 11 lat w czasie badań przesiewowych, 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 należącej (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 należącej na początku badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności w obydwu badaniach była wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należącej, 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 należącej, 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 należącej, 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 należącej, 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 średniej wartości bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należącej, od początku badania do 24. tygodnia, wynosiła 6,9 punktów procentowych (-3,8; 17,6) u pacjentów z wartością należąną FEV₁ powyżej 90% w badaniu 2.

Wyniki dla klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Wpływ iwakaftoru na pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności w badaniach 1 i 2

Punkt końcowy	Badanie 1		Badanie 2	
	Różnica dla zastosowanych terapii ^a (95% CI)	Wartość <i>p</i>	Różnica dla zastosowanych terapii ^a (95% CI)	Wartość <i>p</i>
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 *CDC Growth Charts*).

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 mutacją *G970R* lub mutacjami bramkowania genu *CFTR* innymi niż *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *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 w dodatku do 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 utworzonych 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 7. 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 7. Wpływ iwakaftoru na zmienne skuteczności w całej populacji oraz dla poszczególnych mutacji genu *CFTR*

Bezwzględna zmiana FEV ₁ wyrażona jako procent wartości należnej	Współczynnik BMI (kg/m ²)	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 FEV ₁ 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.

[#] Powoduje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka CFTR na powierzchni komórki.

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 8 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 8. Wpływ iwakaftoru na należną wartość FEV₁ wyrażoną w procentach w badaniu 4

Oryginalne badanie i leczona grupa	Czas trwania leczenia iwakaftorem (tygodnie)	Zmiana bezwzględna FEV ₁ 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 zaślepienia, 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: 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).

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).

Jeśli chodzi o drugorzędowe zmienne oceny skuteczności, nie zaobserwowano różnic między leczeniem iwakaftorem i placebo w zakresie wartości bezwzględnej zmiany indeksu BMI od początku badania do 24. tygodnia ani czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia zmian płucnych. Zaobserwowano różnice pomiędzy grupami leczenia w zakresie bezwzględnej zmiany punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R do 24. tygodnia (różnica leczenia iwakaftorem wobec placebo wynosiła 8,4 [95% CI 2,2; 14,6] punktu) oraz średniej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania (patrz Działanie farmakodynamiczne).

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor u pacjentów w wieku 12 lat i starszych chorych na mukowiscydozę oceniano w dwóch badaniach klinicznych: w 24-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 504 pacjentów 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 będących heterozygotami pod względem mutacji *F508del* z obecnością drugiej mutacji związanej z resztkową aktywnością CFTR. Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność schematu leczenia skojarzonego dodatkowo oceniono w obu populacjach pacjentów w trwającym 96 tygodni, długotrwałym badaniu otwartym z powtórным udziałem badanych stanowiącym przedłużenie badania głównego. Dodatkowe informacje można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu złożonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor u pacjentów w wieku 12 lat i starszych wykazano w trzech randomizowanych badaniach fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo (pacjenci heterozygotyczni z mutacją *F508del* i mutacją związaną z minimalną funkcją w drugim allelu, n = 403) i z czynnym lekiem porównawczym (pacjenci homozygotyczni z mutacją *F508del*, n = 107, lub heterozygotyczni z mutacją *F508del* i mutacją brankowania bądź mutacją związaną z resztkową aktywnością CFTR w drugim allelu, n = 258), które trwały odpowiednio 24, 4 i 8 tygodni. Pacjenci ze wszystkich badań mogli przejść do trwających 96 tygodni badań otwartych z powtórным udziałem badanych stanowiących przedłużenie badania głównego. Dodatkowe informacje można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor.

Dzieci i młodzież

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (średnia wieku 8,6 roku) oceniano w 8-tygodniowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu III fazy z udziałem 67 pacjentów, którzy zostali przydzieleni losowo w stosunku 4:1 do grupy otrzymującej iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub do grupy zaślepionej. Czterdziestu dwóch pacjentów było homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* (F/F), a 12 było heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i występowała u nich druga mutacja związana z resztkową aktywnością CFTR (F/RF). Pacjenci mogli przejść do 96-tygodniowego badania otwartego z powtórным udziałem badanych, stanowiącego przedłużenie badania głównego. Dodatkowe informacje można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego produktu złożonego zawierającego tezakaftor i iwakaftor.

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor

Parametry farmakokinetyczne, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (średnia wieku na początku badania: 9,3 roku) homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* lub heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i z obecnością mutacji związanej z minimalną funkcją oceniano w trwającym 24 tygodnie otwartym badaniu z udziałem 66 pacjentów. Dodatkowe informacje można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor.

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 osoczu 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. Jeśli iwakaftor jest podawany z posiłkiem zawierającym tłuszcze, ekspozycja na iwakaftor zwiększa się około 2,5- do 4-krotnie. W przypadku jednoczesnego podawania z tezakafteorem i eleksakaftorem zwiększenie wartości AUC było podobne (odpowiednio około trzykrotne lub 2,5- do 4-krotne). Dlatego iwakaftor, w monoterapii lub w schematach skojarzonych zawierających tezakafteor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakafteor i eleksakaftor, należy przyjmować 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 2×75 mg) charakteryzował 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 glikoproteina 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 l (122).

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.

Wpływ heterozygotycznego genotypu CYP3A4*22 na ekspozycję na iwakaftor, tezakafteor i eleksakaftor jest podobny do wpływu jednoczesnego podawania słabego inhibitora CYP3A4, który to wpływ nie jest klinicznie istotny. Nie uważa się, aby było konieczne dostosowywanie dawki iwakaftoru, tezakafteoru lub eleksakaftoru. Oczekuje się, że działanie u pacjentów o homozygotycznym genotypie CYP3A4*22 będzie silniejsze, nie ma jednak danych dotyczących tych pacjentów.

Eliminacja

Po podaniu doustnym u zdrowych ochotników większość dawki iwakaftoru (87,8%) eliminowana była z kałem po uprzedniej biotransformacji. Główne metabolity M1 i M6 stanowiły około 65% całkowitej dawki eliminowanej, z której 22% stanowił 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.

Liniowość lub nielineowość

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

Szczególne grupy pacjentów

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.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7–9 punktów) stwierdzano zwiększenie wartości AUC iwakaftoru o około 50% po podawaniu wielokrotnych dawek tezakaftoru i iwakaftoru albo iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru przez 10 dni.

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 schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. Stopień zwiększenia ekspozycji u tych pacjentów nie jest znany, lecz należy się spodziewać, że będzie większy niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Wskazówki dotyczące właściwego stosowania i modyfikacji dawki znajdują się w Tabeli 3 w punkcie 4.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę iwakaftoru, w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor 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 schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, 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 schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, są podobne u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych dotyczących iwakaftoru w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem 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.

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 9.

Tabela 9. Średnia (SD) ekspozycja na iwakaftor w poszczególnych grupach wiekowych

Grupa wiekowa	Dawka	$C_{\min, ss}$ (ng/ml)	$AUC_{\tau, ss}$ (ng [*] h/ml)
Od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy (5 kg do <7 kg)*	25 mg co 12 godzin	336	5410
Od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy (7 kg do <14 kg)	50 mg co 12 godzin	508 (252)	9140 (4200)
Od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (7 kg do <14 kg)	50 mg co 12 godzin	440 (212)	9050 (3050)
Od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	451 (125)	9600 (1800)
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)

* Wartości w oparciu o dane uzyskane u jednego pacjenta; odchylenia standardowego nie podano.

[†] Ekspozycja u dzieci w wieku od 6 do 11 lat została przewidziana na podstawie symulacji z zastosowaniem modelu farmakokinetycznego populacji wykorzystującego dane otrzymane w tej grupie wiekowej.

Ekspozycję na iwakaftor w skojarzeniu z tezakaftorem oraz z tezakaftorem i eleksakaftorem przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Średnia (SD) ekspozycja na iwakaftor stosowany w schematach skojarzonych, według grup wiekowych

Grupa wiekowa	Dawka	Średnia (SD) AUC _{0-12h,ss} (ng*h/mL) dla iwakaftoru
Dzieci (6 lat do poniżej 12 lat; <30 kg) n = 71	tezakaftor w dawce 50 mg raz na dobę i iwakaftor w dawce 75 mg co 12 godzin	7100 (1950)
Dzieci (6 lat do poniżej 12 lat; ≥30 kg)* n = 51	tezakaftor w dawce 100 mg raz na dobę i iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin	11800 (3890)
Młodzież (12 lat do poniżej 18 lat) n = 97	tezakaftor w dawce 100 mg raz na dobę i iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin	11400 (5500)
Dorośli (18 lat i powyżej) n = 389		11400 (4140)
Dzieci (6 lat do poniżej 12 lat; <30 kg) n = 36	eleksakaftor w dawce 100 mg raz na dobę, tezakaftor w dawce 50 mg raz na dobę i iwakaftor w dawce 75 mg co 12 godzin	9780 (4500)
Dzieci (6 lat do poniżej 12 lat; ≥30 kg) n = 30	eleksakaftor w dawce 200 mg raz na dobę, tezakaftor w dawce 100 mg raz na dobę i iwakaftor w dawce 150 mg co 12 godzin	17500 (4970)
Młodzież (12 lat do poniżej 18 lat) n = 69		10600 (3350)
Dorośli (18 lat i powyżej) n = 186		12100 (4170)

*Ekspozycja u pacjentów o masie ciała w zakresie od ≥30 kg do <40 kg jest wartością przewidywaną na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetyki.

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.

Ciąża i płodność

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). U ciężarnych samic szczura i królika obserwowano przenikanie iwakaftoru przez barierę łożyskową.

Rozwój około- i pourodzeniowy

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.

Badania na młodych zwierzętach

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 bezwodna
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)
Amonowy wodorotlenek, stężony

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

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

Kalydeco 75 mg tabletki powlekane

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- Blistry w kartonikach zawierające 28 tabletek powlekanych

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- Blistry w kartonikach zawierające 28 tabletek powlekanych
- Blistry zawierające 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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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: 29 kwietnia 2022

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>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 25 mg granulat w saszetce
Kalydeco 50 mg granulat w saszetce
Kalydeco 75 mg granulat w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kalydeco 25 mg granulat w saszetce

Każda saszetka zawiera 25 mg iwakaftoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera 36,6 mg laktozy jednowodnej.

Kalydeco 50 mg granulat w saszetce

Każda saszetka zawiera 50 mg iwakaftoru (*ivacaftorum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera 73,2 mg laktozy jednowodnej.

Kalydeco 75 mg granulat w saszetce

Każda saszetka zawiera 75 mg iwakaftoru (*ivacaftorum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera 109,8 mg laktozy 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 jest wskazany do stosowania u niemowląt w wieku co najmniej 4 miesięcy, małych dzieci i dzieci z mukowiscydozą (*ang.: Cystic Fibrosis, CF*) o masie ciała od 5 kg do mniej niż 25 kg, z mutacją *R117H* genu *CFTR* lub 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* (patrz punkt 4.1). Należy określić fazę wariantu poliT zidentyfikowanego z mutacją *R117H* zgodnie z lokalnymi zaleceniami klinicznymi.

Dawkowanie

Dawkowanie u niemowląt w wieku co najmniej 4 miesięcy, małych dzieci, dzieci, młodzieży i osób dorosłych powinno być zgodne z danymi przedstawionymi w tabeli 1.

Tabela 1. Dawkowanie zalecane dla pacjentów w wieku 4 miesięcy i starszych

Wiek	Masa ciała	Dawka	Całkowita dawka dobową
4 miesiące do poniżej 6 miesięcy	≥5 kg	Granulat zawierający 25 mg co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcze	50 mg
6 miesięcy i powyżej	≥5 kg do <7 kg	Granulat zawierający 25 mg co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcze	50 mg
	≥7 kg do <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

Jeśli minęło 6 godzin lub mniej od pominięcia porannej lub wieczornej dawki, pacjenta należy pouczyć, że powinno się przyjąć ją jak najszybciej, a następnie przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Jeśli minęło więcej niż 6 godzin od planowanego czasu przyjęcia dawki, należy poinformować pacjenta, aby poczekał do czasu następnej planowej dawki.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A

W przypadku skojarzonego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych dawkę iwakافتoru należy zmniejszyć do jednej saszetki (25 mg iwakافتoru u pacjentów o masie ciała od 5 kg do <7 kg; 50 mg iwakافتoru u pacjentów o masie ciała od 7 kg do <14 kg; 75 mg iwakافتoru u pacjentów o masie ciała od 14 kg do <25 kg) dwa razy w tygodniu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Podczas skojarzonego podawania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych dawka iwakافتoru jest taka sama, jak zalecana powyżej, ale podawana raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Ze względu na zmienność w dojrzewaniu enzymów cytochromu (CYP) biorących udział w metabolizmie iwakافتoru, nie zaleca się leczenia iwakافتorem w skojarzeniu z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A u pacjentów w wieku od 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. W takich przypadkach zalecana dawka to jedno opakowanie zawierające 25 mg granulatu dwa razy w tygodniu lub rzadziej (patrz punkty 4.4 i 4.5). Odstępy między kolejnymi dawkami należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji na produkt leczniczy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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 konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). U pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) zaleca się zmniejszenie dawki do jednej saszetki (25 mg iwakaftoru u pacjentów od 5 kg do <7 kg; 50 mg iwakaftoru u pacjentów 7 kg do <14 kg; 75 mg iwakaftoru u pacjentów 14 kg do <25 kg) raz na dobę. Brak jest doświadczenia w stosowaniu iwakaftoru u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), 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, podawana co drugi dzień. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Ze względu na zmienność w dojrzewaniu enzymów cytochromu (CYP) biorących udział w metabolizmie iwakaftoru, nie zaleca się leczenia iwakaftorem u pacjentów w wieku od 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy z zaburzeniami czynności wątroby, chyba że korzyści przewyższają ryzyko. W takich przypadkach zalecana dawka to jedna saszetka zawierająca 25 mg iwakaftoru raz na dobę lub rzadziej. Odstępy między kolejnymi dawkami należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji na produkt leczniczy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwakaftoru u dzieci w wieku poniżej 4 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku poniżej 6 lat z mutacją *R117H* genu *CFTR*. Dostępne dane dotyczące pacjentów w wieku 6 lat i starszych przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Każda saszetka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Granulat z saszetki 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 (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*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* lub mutacją *G970R* co najmniej jednego allelu genu *CFTR* (patrz punkt 5.1).

W mniejszym zakresie potwierdzono pozytywny wpływ iwakaftoru u pacjentów z mutacją *R117H-7T* związaną z chorobą o łagodniejszym przebiegu w badaniu 6 (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 iwakaftoru w monoterapii u tych pacjentów.

Wpływ na wyniki testów czynności 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 testów czynności wątroby. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie testów czynności 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

Nie zaleca się stosowania iwakaftoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u niemowląt w wieku od 4 miesięcy do poniżej 12 miesięcy z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczonych iwakaftorem.

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 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 znacząco się zmniejsza podczas jednoczesnego stosowania z induktorami CYP3A, co w rezultacie może prowadzić do utraty skuteczności iwakaftoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania iwakaftoru z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Inhibitory CYP3A

Ekspozycja na iwakaftor zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A należy dostosować dawkę iwakaftoru (patrz punkty 4.2 i 4.5). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u niemowląt w wieku od 4 miesięcy do poniżej 12 miesięcy leczonych iwakaftorem i umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki/zaćmy bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci i młodzieży leczonych iwakaftorem. Chociaż 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 i młodzieży, u których rozpoczynane jest leczenie iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia.

Zawartość laktozy

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

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt 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 P-gp.

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 iwakaftoru z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się dostosowywania dawki w przypadku stosowania iwakaftoru z umiarkowanymi i słabymi induktorami CYP3A.

Inhibitory CYP3A

Iwakaftor jest wrażliwym substratem CYP3A. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, zwiększało ekspozycję na iwakaftor (mierzoną jako pole powierzchni pod krzywą [AUC]) 8,5-krotnie i zwiększało 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 iwakaftoru (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP3A, zwiększało ekspozycję na iwakaftor 3-krotnie i zwiększało ekspozycję na M1 w mniejszym stopniu niż na iwakaftor. U pacjentów stosujących jednocześnie umiarkowane inhibitory CYP3A, takie jak flukonazol, erytromycyna i werapamil, zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru (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 iwakaftorem należy unikać posiłków lub napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.2).

Możliwość interakcji iwakaftoru z transporterami

W badaniach *in vitro* wykazano, że iwakaftor nie jest substratem OATP1B1 ani OATP1B3. Iwakaftor i jego metabolity są substratami BCRP w warunkach *in vitro*. Ze względu na wysoką przenikalność właściwą temu związkowi i małe prawdopodobieństwo jego wydalenia w stanie niezmienionym, nie należy się spodziewać, aby jednoczesne podawanie inhibitorów BCRP zmieniło ekspozycję na iwakaftor i M1-IVA, jak również nie należy oczekiwać, by jakiegokolwiek potencjalne zmiany ekspozycji na M6-IVA były klinicznie istotne.

Cyprofloksacyna

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

Produkty lecznicze, na które wpływa iwakaftor

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

Substraty CYP2C9

Iwakaftor może hamować CYP2C9. Z tego względu w trakcie stosowania iwakaftoru 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 iwakaftoru 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), czułego 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 iwakaftoru w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy iwakaftor i (lub) jego 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 iwakaftoru, 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

Iwakaftor 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

Do najczęściej występujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, otrzymujących iwakaftor, należą: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
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

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 $>3 \times$ 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 przerwało leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz, w obu przypadkach $>8 \times$ GGN. U żadnego z pacjentów otrzymujących iwakaftor nie stwierdzono zwiększenia aktywności aminotransferaz $>3 \times$ GGN związanego ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $>1,5 \times$ 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) z zastosowaniem tezakaftoru i iwakaftoru częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >8 , >5 lub $>3 \times$ GGN wynosiła 0,2%, 1,0% i 3,4% u pacjentów otrzymujących tezakaftor i iwakaftor oraz 0,4%, 1,0%, i 3,4% u pacjentów otrzymujących placebo. Jeden pacjent (0,2%) otrzymujący leczenie i 2 pacjentów (0,4%) otrzymujących placebo trwale przerwało leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz. U żadnego z pacjentów leczonych skojarzeniem tezakaftoru i iwakaftoru nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz $>3 \times$ GGN związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej $>2 \times$ GGN.

W kontrolowanym placebo badaniu III fazy (trwającym 24 tygodni) z zastosowaniem iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru wartości te wynosiły 1,5%, 2,5% i 7,9% u pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor oraz 1,0%, 1,5% i 5,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania działań niepożądanych w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor oraz 4,0% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru oceniano u 6 pacjentów w wieku od 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy, 11 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy, 19 pacjentów w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy, 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 w wieku 4 miesięcy i starszych i jest także podobny u dorosłych pacjentów.

Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) obserwowana w badaniach 2, 5 i 6 (pacjenci w wieku od 6 lat do poniżej 12 lat), badaniu 7 (pacjenci w wieku 2 lat do poniżej 6 lat) i badaniu 8 (pacjenci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 24 miesięcy) podano w Tabeli 3. W badaniach z kontrolą placebo częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz była podobna w grupie leczonej iwakaftorem (15,0%) i w grupie placebo (14,6%). Maksymalne stężenia w wynikach testów czynności wątroby były ogółem większe u dzieci i młodzieży niż u starszych pacjentów. We wszystkich populacjach zwiększone wyniki testów czynności wątroby powróciły do wartości początkowych po przerwaniu leczenia, a w niemal wszystkich przypadkach przerwania leczenia 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. W badaniu 7 u jednego pacjenta trwale przerwano podawanie iwakaftoru. W badaniu 8 u żadnego z pacjentów nie zaobserwowano zwiększonego stężenia bilirubiny całkowitej i żaden nie przerwał leczenia iwakaftorem z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz w którejkolwiek z kohort wyodrębnionych na podstawie wieku (informacje na temat postępowania w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.4).

Tabela 3. Zwiększenie aktywności aminotransferaz u pacjentów w wieku od 4 miesięcy do <12 lat leczonych iwakaftorem w monoterapii

	liczba	% pacjentów >3 × GGN	% pacjentów >5 × GGN	% pacjentów >8 × GGN
6 do <12 lat	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 do <6 lat	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 do <24 miesięcy	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 do <12 miesięcy	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 do <6 miesięcy	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

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 testów czynności 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 zwiększał również prawdopodobieństwo otwarcia kanału przy mutacji *R117H* genu *CFTR*, przy której istnieje małe prawdopodobieństwo otwarcia kanału (zmniejszenie światła kanału jonowego), jak również zmniejszenie amplitudy przepływu przez kanał (przewodność). Mutacja *G970R* powoduje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka CFTR na powierzchni komórki. Może to wyjaśniać wyniki obserwowane u pacjentów z tą mutacją w badaniu 5 (patrz „Działanie farmakodynamiczne” i „Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania”).

Odpowiedzi obserwowane *in vitro* dla pojedynczych kanałów metodą „patch clamp” z wykorzystaniem błon z komórek gryzoni wykazujących ekspresję 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 białka CFTR i niektórych zmutowanych postaci tego białka 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. Oznaczane 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). W analizie podgrup według wieku różnica między grupami leczenia wynosiła -21,87 mmol/l (95% CI -26,46; -17,28) u pacjentów w wieku 18 lat i starszych oraz -27,63 mmol/l (95% CI -37,16; -18,10) u pacjentów w wieku 6–11 lat. Do badania włączono dwóch pacjentów w wieku od 12 do 17 lat.

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.

W badaniu 8, w którym uczestniczyli pacjenci z mukowiscydozą w wieku poniżej 24 miesięcy, średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w stosunku do stanu początkowego wyniosła -65,1 mmol/l (95% CI: -74,1; -56,0) w 24. tygodniu. Wyniki w kohorcie pacjentów w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy, w kohorcie pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy, oraz w kohorcie pacjentów w wieku od 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy były spójne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Skuteczność iwakaftoru 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 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 produktów leczniczych 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 w wieku od 6 do 11 lat w czasie badań przesiewowych, 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 należytnej na początku badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności w obydwu badaniach była wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należytnej, 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 należytnej, 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 należytnej, 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 należytnej, 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 średniej wartości bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należytnej, od początku badania do 24. tygodnia, wynosiła 6,9 punktów procentowych (-3,8; 17,6) u pacjentów z wartością należytą 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

Punkt końcowy	Badanie 1		Badanie 2	
	Różnica dla zastosowanych terapii ^a (95% CI)	Wartość <i>p</i>	Różnica dla zastosowanych terapii ^a (95% CI)	Wartość <i>p</i>
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 *CDC Growth Charts*).

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 mutacją *G970R* lub mutacjami bramkowania genu *CFTR* innymi niż *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *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 w dodatku do 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 utworzonych 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 *CFTR*

Bezwzględna zmiana FEV ₁ wyrażona jako procent wartości należnej	Współczynnik BMI (kg/m ²)	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 FEV ₁ 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.

Powoduje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka CFTR na powierzchni komórki.

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 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 FEV ₁ 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 zaślepienia, 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 FEV_1 wynosiła 73% wartości należnej (zakres od 32,5% do 105,5%), a średni wiek wynosił 31 lat (zakres: od 6 do 68 lat). Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV_1 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 FEV_1 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).

W analizie podgrupy pacjentów z potwierdzonym wariantem genetycznym *R117H-5T* różnica zmiany bezwzględnej wartości średniej FEV_1 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).

Jeśli chodzi o drugorzędowe zmienne oceny skuteczności, nie zaobserwowano różnic między leczeniem iwakaftorem i placebo w zakresie wartości bezwzględnej zmiany indeksu BMI od początku badania do 24. tygodnia ani czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia zmian płucnych. Zaobserwowano różnice pomiędzy grupami leczenia w zakresie bezwzględnej zmiany punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R do 24. tygodnia (różnica leczenia iwakaftorem wobec placebo wynosiła 8,4 [95% CI 2,2; 14,6] punktu) oraz średniej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania (patrz Działanie farmakodynamiczne).

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 4. 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) ogólna 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).

Badanie 8: badanie z udziałem dzieci z mukowiscydozą w wieku poniżej 24 miesięcy

Profil farmakokinetyczny, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność iwakaftoru u pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 4 miesięcy do poniżej 24 miesięcy oceniano w kohorcie pacjentów, którzy ukończyli leczenie, w trwającym, 24-tygodniowym, otwartym badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów w wieku poniżej 24 miesięcy (badanie 8).

Do udziału w części B badania 8 włączono 19 pacjentów w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (średnia wieku na początku badania: 15,2 miesiąca), przy czym 18 pacjentów ukończyło 24-tygodniowy okres leczenia, 11 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy (średnia wieku na początku badania: 9,0 miesiąca), przy czym wszystkich 11 pacjentów ukończyło 24-tygodniowy okres leczenia oraz 6 pacjentów w wieku 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy (średnia wieku na początku badania: 4,5 miesiąca), przy czym wszystkich 6 pacjentów ukończyło 24-tygodniowy okres leczenia. Pacjenci otrzymywali w czasie każdej wizyty w ramach badania iwakaftor w dawce 25 mg, 50 mg lub 75 mg zależnie od ich wieku i masy ciała (patrz punkt 4.2). Dawki iwakaftoru były podawane doustnie co 12 godzin z posiłkami zawierającymi tłuszcze. Pacjenci kontynuowali przepisane im standardowe leczenie mukowiscydozy.

W części B badania 8 pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa został poddany ocenie w 24. tygodniu (patrz punkt 4.8). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały ocenę farmakokinetyki oraz bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do 24. tygodnia leczenia (patrz Działanie farmakodynamiczne). Trzeciorzędowe punkty końcowe obejmowały miary oceny skuteczności, takie jak stężenie elastazy 1 w kale oraz parametry wzrostu.

W tabeli 7 przedstawiono wartości średnie (SD) współczynników z-score dla stosunku masy ciała i wieku, długości ciała i wieku oraz masy ciała i długości ciała u pacjentów w wieku od 4 miesięcy do poniżej 24 miesięcy z dostępnymi wartościami początkowymi i z tygodnia 24.

Tabela 7. Wpływ iwakaftoru na parametry wzrostu u pacjentów w wieku od 4 miesięcy do poniżej 24 miesięcy z dostępnymi wartościami początkowymi i z tygodnia 24

Parametr	Liczba pacjentów	Początek badania		Bezwzględna zmiana w 24. tygodniu	
		Średnia (SD)	Mediana [min.; max.]	Średnia (SD)	Mediana [min.; max.]
Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54; 1,63]
Współczynnik z-score dla stosunku długości ciała i wieku	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81; 3,38]
Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i długości ciała	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04; 2,22]

W przypadku pacjentów w wieku od 4 miesięcy do poniżej 24 miesięcy, u których dostępne były zarówno wartości początkowe, jak i wartości z tygodnia 24., u 18 pacjentów stwierdzono niewydolność trzustki na początku badania (definiowaną jako stężenie elastazy 1 w kale <200 µg/g). Średnie (SD) wartości stężenia elastazy 1 w kale na początku badania i w tygodniu 24. wynosiły odpowiednio 25,5 µg/g (27,6) i 253,6 µg/g (128,3) (średnia [SD] bezwzględna zmiana: 228,41 µg/g [128,3]). Wyniki w kohorcie pacjentów w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy, w kohorcie pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy, oraz w kohorcie pacjentów w wieku od 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy były spójne.

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 osoczu 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. Jeśli iwakaftor jest podawany z posiłkiem zawierającym tłuszcze, ekspozycja na iwakaftor zwiększa się około 2,5- do 4-krotnie. Iwakaftor należy zatem przyjmować 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 × 75 mg) charakteryzował 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-∞} 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 glikoproteina 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.

Wpływ heterozygotycznego genotypu CYP3A4*22 na ekspozycję na iwakaftor jest podobny do wpływu jednoczesnego podawania słabego inhibitora CYP3A4, który to wpływ nie jest klinicznie istotny. Nie uważa się, aby było konieczne dostosowywanie dawki iwakaftoru. Oczekuje się, że działanie u pacjentów o homozygotycznym genotypie CYP3A4*22 będzie silniejsze, nie ma jednak danych dotyczących tych pacjentów.

Eliminacja

Po podaniu doustnym u zdrowych ochotników większość dawki iwakaftoru (87,8%) eliminowana była z kałem po uprzedniej biotransformacji. Główne metabolity M1 i M6 stanowiły około 65% całkowitej dawki eliminowanej, z której 22% stanowił M1, a 43% M6. W nieznacznym stopniu iwakaftor wydalany był z moczem w postaci niezmienionej. 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.

Szczególne grupy pacjentów

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 punkt 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 8.

Tabela 8. Średnia (SD) ekspozycja na iwakaftor w poszczególnych grupach wiekowych

Grupa wiekowa	Dawka	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
Od 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy (≥5 kg)	25 mg co 12 godzin	371 (183)	6480 (2520)
Od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy (5 kg do <7 kg)*	25 mg co 12 godzin	336	5410
Od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy (7 kg do <14 kg)	50 mg co 12 godzin	508 (252)	9140 (4200)
Od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (7 kg do <14 kg)	50 mg co 12 godzin	440 (212)	9050 (3050)
Od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	451 (125)	9600 (1800)
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)

* Wartości w oparciu o dane uzyskane u jednego pacjenta; odchylenia standardowe nie podano.

† Ekspozycja u dzieci w wieku od 6 do 11 lat została przewidziana na podstawie symulacji z zastosowaniem modelu farmakokinetycznego populacji wykorzystującego dane otrzymane w tej grupie wiekowej.

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.

Ciąża i płodność

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). U ciężarnych samic szczura i królika obserwowano przenikanie iwakaftoru przez barierę łożyskową.

Rozwój około- i pourodzeniowy

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.

Badania na młodych zwierzętach

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 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

Zorientowana dwuosiowo saszetka wykonana z materiału politereftalan etylenu/polietylen/folia/polietylen (BOPET/PE/folia/PE).

Opakowanie zawierające 56 saszetek (4 pojedyncze 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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/003
EU/1/12/782/004
EU/1/12/782/006

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: 29 kwietnia 2022

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. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI 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. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

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

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego 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 LUB 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
Długoterminowe badanie skuteczności porównujące progresję choroby u dzieci z mukowiscydozą, z określoną mutacją bramkowania 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 otrzymały produktu Kalydeco.	Analiza częściowa 1: grudzień 2017
	Analiza częściowa 2: grudzień 2019
	Analiza częściowa 3: grudzień 2021
	Raport końcowy: grudzień 2023

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BLISTRY — OPAKOWANIE 56 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką 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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Instrukcja użycia

Przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

Nie przełamywać, 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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

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
ivacaftorum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTRY W KARTONIKACH — OPAKOWANIE
28 TABLETEK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
ivacaftorum

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 przełamywać, 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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

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 W KARTONIKU — OPAKOWANIE 28 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
ivacaftorum

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

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 przełamywać, nie żuć ani nie rozpuszczać tabletek.

pn. 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

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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/005

13. NUMER 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
ivacaftorum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTRY W KARTONIKACH — OPAKOWANIE
28 TABLETEK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 75 mg tabletki powlekane
ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 75 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 przełamywać, 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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

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

Kalydeco 75 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 W KARTONIKU — OPAKOWANIE 28 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 75 mg tabletki powlekane
ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 75 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 przełamywać, nie żuć ani nie rozpuszczać tabletek.

pn. 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

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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/007

13. NUMER 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 75 mg tabletki
ivacaftorum

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
ivacaftorum

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Instrukcja użycia

Przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

Nie przełamywać, 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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

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
ivacaftorum

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

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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/001

13. NUMER 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 25 mg granulat w saszetce
ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka z granulem zawiera 25 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 pojedyncze 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

Całą zawartość saszetki należy wymieszać z 5 ml odpowiedniego do 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.

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)

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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kalydeco 25 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 25 mg granulat w saszetce
ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszетка z granulem zawiera 25 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

Całą zawartość saszетки należy wymieszać z 5 ml odpowiedniego do 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

pn. 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

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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/006

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 25 mg granulat
ivacaftorum
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 (Ireland) Limited

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE NA SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 50 mg granulat w saszetce
ivacaftorum

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 pojedyncze 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

Całą zawartość saszetki należy wymieszać z 5 ml odpowiedniego do 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.

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)

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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

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
ivacaftorum

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.

14 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Instrukcja użycia

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

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

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

Rano

Wieczór

pn. 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

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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

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
ivacaftorum
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 (Ireland) Limited

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE NA SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 75 mg granulat w saszetce
ivacaftorum

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 pojedyncze 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

Całą zawartość saszetki należy wymieszać z 5 ml odpowiedniego do 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.

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)

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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

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
ivacaftorum

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.

14 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Instrukcja użycia

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

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

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

Rano

Wieczór

pn. 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

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 (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

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
ivacaftorum
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 (Ireland) Limited

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kalydeco 75 mg tabletki powlekane Kalydeco 150 mg tabletki powlekane iwakaftor (*ivacaftorum*)

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 jest wskazany:

- w monoterapii u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg lub większej, z mutacją *R117H* genu *CFTR* lub jedną z następujących mutacji bramkowania genu *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* lub *S549R*.
- w skojarzeniu z tabletkami zawierającymi tezakaftor i iwakaftor u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych, 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, która powoduje zmniejszenie ilości i (lub) osłabienie funkcji białka CFTR (czyli będących heterozygotami pod względem mutacji *F508del* z mutacją warunkującą funkcję resztkową - RF). Jeśli pacjentowi przepisano lek Kalydeco do przyjmowania razem z produktem zawierającym tezakaftor i iwakaftor, powinien się zapoznać z ulotką dołączoną do opakowania tego ostatniego produktu. Zawiera ona ważne informacje na temat tego, jak należy przyjmować oba leki.
- w skojarzeniu z tabletkami zawierającymi iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, u pacjentów z mukowiscydozą w wieku 6 lat i starszych z co najmniej jedną mutacją *F508del* w genie *CFTR*. Jeśli pacjentowi przepisano lek Kalydeco do stosowania z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem, należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania tego ostatniego produktu. 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

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Kalydeco należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

- 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 albo z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem) 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,
 - żółtce 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 tezakaftorem i iwakaftorem albo z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem) u pacjentów będących biorcami przeszczepu.
- Należy poradzić się lekarza, jeśli stosuje się antykoncepcję hormonalną - np. w przypadku kobiet stosujących pigułkę antykoncepcyjną. Może to oznaczać większe prawdopodobieństwo wystąpienia wysypki podczas przyjmowania leku Kalydeco w skojarzeniu z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem.
- U niektórych dzieci i młodzieży przyjmujących lek Kalydeco (sam lub w skojarzeniu z tezakaftorem i iwakaftorem albo z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem) 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 tezakaftorem i iwakaftorem albo z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem) należy stosować wyłącznie u pacjentów, u których stwierdzono jedną z mutacji genu *CFTR* wymienionych w punkcie 1 (Co to jest lek Kalydeco i w jakim celu się go stosuje).

Dzieci i młodzież

Nie podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 4 miesięcy, ponieważ nie wiadomo, czy iwakaftor jest bezpieczny i skuteczny u tych dzieci.

Nie podawać tego leku w skojarzeniu z tezakaftorem i iwakaftorem dzieciom w wieku poniżej 6 lat ani w skojarzeniu z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem dzieciom w wieku poniżej 6 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** (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych). Należą do nich: flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol i worykonazol.
- **antybiotyki** (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych). Należą do nich: klarytromycyna, erytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna i telitromycyna.
- **leki przeciwpadaczkowe** (stosowane w leczeniu napadów padaczkowych). Należą do nich: karbamazepina, fenobarbital i fenytoina.
- **leki roślinne**. Należy do nich: ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).
- **leki immunosupresyjne** (stosowane po przeszczepieniu narządu). Należą do nich: cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus.
- **glikozydy nasercowe** (stosowane w leczeniu niektórych chorób serca). Należy do nich: digoksyna.
- **leki przeciwzkrzepowe** (stosowane w zapobieganiu tworzenia się zakrzepów krwi). Należy do nich: warfaryna.
- **leki na cukrzycę**. Należą do nich: glimepiryd i glipizyd.
- **leki obniżające ciśnienie krwi**. Należy do nich: werapamil.

Stosowanie leku Kalydeco z jedzeniem i pićm

Należy unikać pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty 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 ludzkiego. 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 obsługa maszyn

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

Lek Kalydeco zawiera laktozę i sól.

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.

Lekarz określi, który lek i jaka dawka są dla pacjenta odpowiednie.

W Tabeli 1 przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania leku Kalydeco.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania

	Dawka poranna	Dawka wieczorna
Lek Kalydeco w monoterapii		
6 lat i powyżej, ≥ 25 kg	Jedna tabletkę leku Kalydeco 150 mg	Jedna tabletkę leku Kalydeco 150 mg
Lek Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego z tezakafetorem i iwakafetorem		
6 lat do poniżej 12 lat, < 30 kg	Jedna tabletkę zawierająca 50 mg tezakafetoru i 75 mg iwakafetoru	Jedna tabletkę leku Kalydeco 75 mg
6 lat do poniżej 12 lat, ≥ 30 kg	Jedna tabletkę zawierająca 100 mg tezakafetoru i 150 mg iwakafetoru	Jedna tabletkę leku Kalydeco 150 mg
12 lat i powyżej	Jedna tabletkę zawierająca 100 mg tezakafetoru i 150 mg iwakafetoru	Jedna tabletkę leku Kalydeco 150 mg
Lek Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego z iwakafetorem, tezakafetorem i eleksakafetorem		
6 do poniżej 12 lat, < 30 kg	Dwie tabletkę zawierające 37,5 mg iwakafetoru, 25 mg tezakafetoru i 50 mg eleksakafetoru	Jedna tabletkę leku Kalydeco 75 mg
6 do poniżej 12 lat, ≥ 30 kg	Dwie tabletkę zawierające 75 mg iwakafetoru, 50 mg tezakafetoru i 100 mg eleksakafetoru	Jedna tabletkę leku Kalydeco 150 mg
12 lat i powyżej	Dwie tabletkę zawierające 75 mg iwakafetoru, 50 mg tezakafetoru i 100 mg eleksakafetoru	Jedna tabletkę leku Kalydeco 150 mg

Należy przyjmować dawkę poranną i wieczorną w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

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.

Ten lek przeznaczony jest do podawania doustnego.

Tabletkę należy połączyć w całości. Nie przełamywać, 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.

Ciężkie działania niepożądane

Ból żołądka (brzucha) oraz zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi.

Możliwe objawy zaburzeń czynności wątroby

U pacjentów z mukowiscydozą często występuje zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi. Zgłaszano ją również u pacjentów przyjmujących lek Kalydeco — sam lub w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem lub z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem.

U pacjentów przyjmujących lek Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem zgłaszano uszkodzenie wątroby i pogorszenie czynności wątroby w przypadku osób z ciężką chorobą wątroby. Pogorszenie czynności wątroby może być ciężkie i wymagać jej przeszczepienia.

Objawami zaburzeń czynności wątroby mogą być:

- ból lub dyskomfort w górnej prawej części żołądka (brzucha)
- zażółcenie skóry lub białek oczu
- utrata apetytu
- nudności lub wymioty
- ciemne zabarwienie moczu

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

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

- zakażenie górnych dróg oddechowych (przeziębienie), w tym ból gardła i zatkały nos;
- ból głowy;
- zawroty głowy;
- biegunka;
- ból brzucha lub żołądka;

- zmiana rodzaju bakterii obecnych w śluzie u pacjenta;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (objaw obciążenia wątroby);
- wysypka.

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);
- problemy z zatokami (nieδροżność zatok);
- zaczerwienienie gardła;
- guzy w piersiach;
- nudności;
- grypa;
- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia);
- zaburzenia oddychania (duszność lub trudności w oddychaniu);
- wiatry (wzdęcia);
- wypryski (trądzik);
- swędzenie skóry;
- zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (objaw rozpadu mięśni) obserwowana w badaniach krwi.

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

- nieδροżność przewodu słuchowego;
- zapalenie piersi;
- powiększenie piersi u mężczyzn;
- zmiany lub ból w obrębie brodawki sutkowej;
- świszczący oddech;
- podwyższone ciśnienie krwi.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży są podobne do tych, jakie obserwuje się u osób dorosłych. 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 tej 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, blistrze i etykiecie butelki 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.

Kalydeco 75 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana o mocy 75 mg zawiera 75 mg iwakaftoru.

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana o mocy 150 mg zawiera 150 mg iwakaftoru.

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, octano-bursztynian hypromelozy, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan (E487), krzemionka koloidalna bezwodna 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 tabletki: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy (E1520) i amonowy wodorotlenek, stężony.

Patrz koniec punktu 2 – Lek Kalydeco zawiera laktozę i sól.

Jak wygląda lek Kalydeco i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Kalydeco 75 mg są jasnoniebieskie, w kształcie kapsułki, o rozmiarze 12,7 mm × 6,8 mm, z czarnym nadrukiem „V 150” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- Blistry w kartonikach zawierające 28 tabletek powlekanych

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

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- Blistry w kartonikach zawierające 28 tabletek powlekanych
- Blistry zawierające 56 tabletek powlekanych
- Butelka zawierająca 56 tabletek powlekanych

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Wytwórca

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Wielka Brytania (Irlandia Północna)

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

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 25 mg granulat w saszetce
Kalydeco 50 mg granulat w saszetce
Kalydeco 75 mg granulat w saszetce
iwakaftor (*ivacaftorum*)

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

- 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 niemowląt i dzieci z mukowiscydozą w wieku 4 miesięcy i starszych oraz o masie ciała od 5 kg do mniej niż 25 kg, z mutacją *R117H* genu *CFTR* lub 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

Przed rozpoczęciem przyjmowania przez dziecko leku Kalydeco należy omówić to z lekarzem dziecka.

- 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 podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 4 miesięcy, ponieważ nie wiadomo, czy iwakافتor 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 dziecko przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki u dziecka lub o przeprowadzeniu dodatkowych badań kontrolnych.

- **leki przeciwgrzybicze** (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych). Należą do nich: flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol i worykonazol.
- **antybiotyki** (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych). Należą do nich: klarytromycyna, erytromycyna, ryfabutyna, ryfampicyna i telitromycyna.
- **leki przeciwpadaczkowe** (stosowane w leczeniu napadów padaczkowych). Należą do nich: karbamazepina, fenobarbital i fenytoina.
- **leki roślinne**. Należy do nich: ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).
- **leki immunosupresyjne** (stosowane po przeszczepieniu narządu). Należą do nich: cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus.
- **glikozydy nasercowe** (stosowane w leczeniu niektórych chorób serca). Należy do nich: digoksyna.
- **leki przeciwzkrzepowe** (stosowane w zapobieganiu tworzenia się zakrzepów krwi). Należy do nich: warfaryna.
- **leki na cukrzycę**. Należą do nich: glimepiryd i glipizyd.
- **leki obniżające ciśnienie krwi**. Należy do nich: werapamil.

Stosowanie leku Kalydeco z jedzeniem i piciem

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

Prowadzenie pojazdów i obsługa 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.

Lek Kalydeco zawiera laktozę i sól.

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 zadecyduje o zaprzestaniu stosowania któregoś z nich.

W tabeli 1 przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania leku Kalydeco.

Tabela 1. Dawkowanie zalecane dla dzieci w wieku 4 miesięcy i starszych

Wiek	Masa ciała	Dawka	Całkowita dawka dobową
4 miesiące do poniżej 6 miesięcy	5 kg lub więcej	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 25 mg granulatu przyjmowanego co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcz	50 mg
6 miesięcy i powyżej	5 kg do mniej niż 7 kg	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 25 mg granulatu przyjmowanego co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcz	50 mg
	7 kg do mniej niż 14 kg	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 50 mg granulatu przyjmowanego co 12 godzin doustnie z posiłkiem zawierającym tłuszcz	100 mg
	14 kg do mniej niż 25 kg	Jedna saszetka leku Kalydeco 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 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 u dzieci w wieku 6 miesięcy i starszych:** dawka może być zmniejszona do połowy dawki wskazanej w powyższej tabeli, czyli jednej saszetki raz na dobę.
- **Ciężkie zaburzenia czynności wątroby u dzieci w wieku 6 miesięcy i starszych:** nie zaleca się stosowania, jednak lekarz prowadzący może zdecydować o tym, czy stosowanie leku jest u dziecka odpowiednie, i jeśli tak, to konieczne jest zmniejszenie dawki (zgodnie z powyższą tabelą) do jednej saszetki raz na dwa dni.
- **Zaburzenia czynności wątroby u dzieci w wieku od 4 do 6 miesięcy:** nie zaleca się stosowania, ale lekarz dziecka zdecydowuje, czy jest to właściwe dla dziecka i jaką dawkę dziecko powinno otrzymać.

Lek Kalydeco przeznaczony jest do podawania doustnego.

Każda saszetka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

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, mleko ludzkie, mleko modyfikowane dla niemowląt 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, mleko ludzkie, mleko modyfikowane dla niemowląt, 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.

Ciężkie działania niepożądane

Ból żołądka (brzucha) oraz zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi.

Możliwe objawy zaburzeń czynności wątroby

U pacjentów z mukowiscydozą często występuje zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi. Objawami zaburzeń czynności wątroby mogą być:

- ból lub dyskomfort w górnej prawej części żołądka (brzucha)
- zażółcenie skóry lub białek oczu
- utrata apetytu
- nudności lub wymioty
- ciemne zabarwienie moczu

Należy natychmiast powiadomić lekarza dziecka, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

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;
- ból żołądka lub brzucha
- zmiana rodzaju bakterii obecnych w śluzie u pacjenta;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (objaw zaburzenia czynności wątroby)
- wysypka.

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 u mężczyzn;
- 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. 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 tej 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, torebce na saszetki i saszetce 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 25 mg granulat w saszetce:

Substancją czynną leku jest iwakaftor. Każda saszetka zawiera 25 mg iwakaftoru.

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 bezwodna, kroskarmeloza sodowa, octano-bursztynian hypromelozy, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, mannitol, sukraloza oraz sodu laurylosiarczan (E487).

Patrz koniec punktu 2 – Lek Kalydeco zawiera laktozę i sól.

Jak wygląda lek Kalydeco i co zawiera opakowanie

Lek Kalydeco 25 mg granulat w saszetce to biały lub prawie biały granulat.

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 pojedyncze torebki z 14 saszetkami w każdej z torebek).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Wytwórca

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Wielka Brytania (Irlandia Północna)

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

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

Italia

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

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.