

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 przez 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 tezakافتor 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 inną niż klasy I genu *CFTR* (patrz punkty 4.2 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 genu *CFTR* (patrz punkt 4.1). Należy określić fazę wariantu poliT zidentyfikowanego z mutacją *R117H* zgodnie z lokalnymi zaleceniami klinicznymi.

Produkt leczniczy Kalydeco w skojarzeniu z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem

Istnieje ograniczona liczba pacjentów, u których występują mutacje niewymienione w tabeli 6, które mogą być wrażliwe na produkt złożony zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor (IVA+TEZ+ELX). W takich przypadkach można rozważyć podawanie iwakaftoru (IVA) w skojarzeniu z produktem IVA+TEZ+ELX, gdy lekarz uzna, że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko i pod ścisłym nadzorem medycznym. Wyklucza to pacjentów z dwiema mutacjami klasy I (zerowymi) (mutacjami, o których wiadomo, że nie wytwarzają białka CFTR), ponieważ nie oczekuje się, aby wystąpiła u nich odpowiedź na leczenie modulatorami (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

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

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania

Wiek, masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna
Iwakaftor w monoterapii		
6 lat i powyżej, ≥25 kg	Jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem		
6 lat do <12 lat, <30 kg	Jedna tabletka zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru	Jedna tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru
6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Jedna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru
12 lat i powyżej	Jedna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem		
6 lat do <12 lat, <30 kg	Dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru	Jedna tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru
6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru
12 lat i powyżej	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletka 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 dawkę iwakaftoru należy dostosować, jak podano 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

Wiek, masa ciała	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 iwakaftoru.	Jedna poranna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru dwa razy w tygodniu, w odstępach około 3- do 4-dniowych. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem		
6 lat do <12 lat, <30 kg	Naprzemiennie codziennie: - jedna poranna tabletka zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru pierwszego dnia - jedna poranna tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru drugiego dnia Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	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 iwakaftoru.
6 lat do <12 lat, ≥ 30 kg	Naprzemiennie codziennie: - jedna poranna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru pierwszego dnia - jedna poranna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru drugiego dnia Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	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 iwakaftoru.
12 lat i powyżej	Naprzemiennie codziennie: - jedna poranna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru pierwszego dnia - jedna poranna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru drugiego dnia Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	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 iwakaftoru.

Wiek, masa ciała	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: - dwie poranne tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru pierwszego dnia - jedna poranna tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru drugiego dnia Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	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 iwakaftoru.
6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Naprzemiennie codziennie: - dwie poranne tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru pierwszego dnia - jedna poranna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru drugiego dnia Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	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 iwakaftoru.
12 lat i powyżej	Naprzemiennie codziennie: - dwie poranne tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru pierwszego dnia - jedna poranna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru drugiego dnia Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	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 iwakaftoru.

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 u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) dawkę iwakaftoru należy dostosować, jak podano w Tabeli 3 (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

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

Wiek, masa ciała	Umiarkowane (klasa B w skali Childa-Pugha)	Ciężkie (klasa C w skali Childa-Pugha)
Iwakaftor w monoterapii		
6 lat i powyżej, ≥25 kg	Jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru raz na dobę, rano. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Nie zaleca się stosowania , chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania, jedna poranna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru co drugi dzień lub rzadziej, zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem		
6 lat do <12 lat, <30 kg	Jedna tabletka zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru raz na dobę, rano. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Nie zaleca się stosowania , chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania, jedna poranna tabletka zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru raz na dobę lub rzadziej, zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.
6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Jedna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę, rano. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Nie zaleca się stosowania , chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania, jedna poranna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę lub rzadziej, zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.
12 lat i powyżej	Jedna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę, rano. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Nie zaleca się stosowania , chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania, jedna poranna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę lub rzadziej, zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem		
6 lat do <12 lat, <30 kg	Nie zaleca się stosowania, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania dawkę należy dostosować w następujący sposób: • Dzień 1.: dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru rano • Dzień 2.: jedna tabletka zawierająca 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru rano Następnie kontynuować naprzemienne dawkowanie wg dnia 1. i dnia 2. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Nie należy stosować.
6 lat do <12 lat, ≥30 kg	Nie zaleca się stosowania, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania dawkę należy dostosować w następujący sposób: • Dzień 1.: dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru rano • Dzień 2.: jedna tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru rano Następnie kontynuować naprzemienne dawkowanie wg dnia 1. i dnia 2. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Nie należy stosować.

12 lat i powyżej	Nie zaleca się stosowania, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania dawkę należy dostosować w następujący sposób: • Dzień 1.: dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru rano • Dzień 2.: jedna tabletka zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru rano Następnie kontynuować naprzemienne dawkowanie wg dnia 1 i dnia 2. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Nie należy stosować.
------------------	--	----------------------

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwakaftoru w monoterapii u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca ani u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy urodzonych przedwcześnie (poniżej 37. tygodnia ciąży), 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 2 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 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 770-102, 770-103, 770-111 i 770-110 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 770-111 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 FEV_1 (natężona pierwszosekundowa objętość wydechu, *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 FEV_1 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 770-110 (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 produkt leczniczy 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 tezakaftorem i iwakaftorem u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Takich pacjentów nie należy leczyć iwakaftorem w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem (patrz Tabela 3 w punkcie 4.2 oraz punkty 4.8 i 5.2).

U pacjentów w wieku 6 lat i starszych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem 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 w punkcie 4.2 oraz punkty 4.8 i 5.2).

Depresja

U pacjentów otrzymujących iwakaftor, głównie w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem lub iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem, zgłaszano depresję (w tym myśli samobójcze i próby samobójcze), zwykle występującą w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie. W niektórych przypadkach zgłaszano zmniejszenie nasilenia objawów po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o konieczności monitorowania, czy nie występuje obniżony nastrój, myśli samobójcze lub nietypowe zmiany w zachowaniu oraz o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia takich objawów.

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).

Mutacje, które prawdopodobnie nie będą wrażliwe na leczenie modulatorami

Nie oczekuje się, aby u pacjentów z genotypem składającym się z dwóch mutacji *CFTR*, o których wiadomo, że nie wytwarzają białka CFTR (tj. dwie mutacje klasy I), wystąpiła odpowiedź na leczenie modulatorami CFTR.

Badania kliniczne porównujące produkt złożony zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor ze skojarzeniem tezakaftoru i iwakaftoru lub z iwakaftorem

Nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego w celu bezpośredniego porównania produktu złożonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor ze skojarzeniem tezakaftoru i iwakaftoru lub z iwakaftorem u pacjentów, u których nie występują warianty mutacji *F508del*.

Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań iwakaftoru u pacjentów z mukowiscydozą po przebytym 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 iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, 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 iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po ustąpieniu wysypki należy rozważyć, czy wznowienie stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor 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 iwakaftor znacząco się zmniejsza podczas jednoczesnego stosowania induktorów 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, tezakaftor i eleksakaftor zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Dawkę iwakaftoru należy dostosować podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz Tabela 2 w punkcie 4.2 i punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmnętnienia 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 (patrz punkt 5.3).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza

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

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, 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 i glikoproteiny P (P-gp) oraz 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, zmniejszało ekspozycję na iwakaftor (AUC) o 89% i zmniejszało 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 Tabela 2 w punkcie 4.2 i punkt 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 Tabela 2 w punkcie 4.2 i punkt 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 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 potwierdzało 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.

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

Ograniczone dane wskazują, że iwakaftor przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać 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 obejmowały ból brzucha (0,9%) oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz (1,8%) u pacjentów otrzymujących iwakaftor, a ciężkie działania niepożądane w postaci wysypki zgłaszano u 1,5% pacjentów w wieku 12 lat i starszych otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w schemacie leczenia skojarzonego (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 ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), 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 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 psychiczne	Depresja	nieznana
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
	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

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Ból w nadbrzuszu [†]	często
	Wzdęcia [†]	często
	Nudności [*]	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [†]	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej [†]	często
	Uszkodzenie wątroby [^]	nieznana
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej [^]	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	bardzo często
	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 fosfokinazy kreatynowej 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 770-102 i 770-103, 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 $>3 \times \text{GGN}$ 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 $>8 \times \text{GGN}$. U żadnego z pacjentów otrzymujących iwakaftor nie stwierdzono zwiększenia aktywności aminotransferaz $>3 \times \text{GGN}$ związanego ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $>1,5 \times \text{GGN}$. 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 $>3 \times \text{GGN}$ 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 $>3 \times \text{GGN}$ związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej $>2 \times \text{GGN}$.

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

W badaniu 445-102 częstość występowania wysypki (np. wysypka, wysypka ze świądem) wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor oraz 6,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Wysypka miała zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania wysypki według płci wynosiła 5,8% u mężczyzn i 16,3% u kobiet otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor oraz 4,8% u mężczyzn i 8,3% u kobiet otrzymujących placebo. Wśród pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor częstość występowania wysypki u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne wynosiła 20,5% i 13,6% u kobiet niestosujących hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.4).

Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej

W badaniu 445-102 częstość występowania maksymalnej aktywności fosfokinazy kreatynowej $>5 \times \text{GGN}$ wynosiła 10,4% u pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor oraz 5,0% u pacjentów otrzymujących placebo. Zaobserwowane przypadki zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej były na ogół przemijające i bezobjawowe, a wiele z nich było poprzedzonych wysiłkiem fizycznym. Żaden z pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej.

Zwiększone ciśnienie krwi

W badaniu 445-102 maksymalne zwiększenie średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości początkowej wynosiło odpowiednio 3,5 mmHg i 1,9 mmHg u pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor (wartość początkowa ciśnienia skurczowego: 113 mmHg i wartość początkowa ciśnienia rozkurczowego: 69 mmHg) oraz 0,9 mmHg i 0,5 mmHg u pacjentów otrzymujących placebo (wartość początkowa ciśnienia skurczowego: 114 mmHg i wartość początkowa ciśnienia rozkurczowego: 70 mmHg).

Odsetek pacjentów, u których co najmniej dwukrotnie wystąpiło ciśnienie skurczowe >140 mmHg lub rozkurczowe >90 mmHg, wynosił odpowiednio 5,0% i 3,0% w grupie pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w porównaniu z odpowiednio 3,5% i 3,5% w grupie pacjentów leczonych placebo.

Dzieci i młodzież

Iwakaftor w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru w monoterapii oceniano przez 24 tygodnie u 43 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 24 miesięcy (z czego 7 pacjentów było w wieku poniżej 4 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 770-103, 770-111 i 770-110 (pacjenci w wieku od 6 lat do poniżej 12 lat), badaniu 770-108 (pacjenci w wieku 2 lat do poniżej 6 lat) i badaniu 770-124 (pacjenci w wieku od 1 miesiąca 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 770-108 u jednego pacjenta trwale przerwano podawanie iwakaftoru. W badaniu 770-124, w kohorcie pacjentów w wieku od 1 do poniżej 4 miesięcy, u pacjenta w wieku 1 miesiąca (14,3%) zaobserwowano wartości aktywności aminotransferaz AlAT $>8 \times \text{GGN}$ i AspAT >3 do $\leq 5 \times \text{GGN}$, co prowadziło do przerwania leczenia iwakaftorem (informacje na temat postępowania w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.4).

Tabela 5. Zwiększenie aktywności aminotransferaz u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do <12 lat leczonych iwakaftorem w monoterapii

Grupa wiekowa	liczba	% pacjentów $>3 \times \text{GGN}$	% pacjentów $>5 \times \text{GGN}$	% pacjentów $>8 \times \text{GGN}$
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)
1 do <12 miesięcy	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor

Bezpieczeństwo stosowania tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem oceniano u 124 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat. Nie oceniano schematu leczenia tezakaftorem w dawce 100 mg i iwakaftorem w dawce 150 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 150 mg w badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, o masie ciała wynoszącej 30 do poniżej 40 kg.

Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny w grupie dzieci i młodzieży i jest także podobny u dorosłych pacjentów.

W 24-tygodniowym, otwartym badaniu fazy III z udziałem pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (badanie 661-113, część B, $n = 70$) częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >8 , >5 i $>3 \times \text{GGN}$ wynosiła odpowiednio 1,4%, 4,3% i 10,0%. U żadnego z pacjentów otrzymujących tezakaftor i iwakaftor nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz $>3 \times \text{GGN}$ związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $>2 \times \text{GGN}$ i

u żadnego z pacjentów nie doszło do przerwania leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz. W jednym przypadku przerwano leczenie z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz, ale z powodzeniem powrócono do podawania tezakaftoru i iwakaftoru (informacje na temat postępowania w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.4).

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor

Bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem oceniano w badaniach 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 i 445-124 u 272 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 18 lat. Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny w grupie dzieci i młodzieży oraz u dorosłych pacjentów.

W badaniu 445-106 z udziałem pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >8 , >5 i $>3 \times$ GGN wynosiła odpowiednio 0,0%, 1,5% i 10,6%. U żadnego z pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz $>3 \times$ GGN związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $>2 \times$ GGN i u żadnego z pacjentów nie doszło do przerwania leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

W badaniu 445-111 z udziałem pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >8 , >5 i $>3 \times$ GGN wynosiła odpowiednio 1,3%, 2,7% i 8,0%. U żadnego z pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz $>3 \times$ GGN związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $>2 \times$ GGN i u żadnego z pacjentów nie doszło do przerwania leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

Wysypka

W badaniu 445-111 z udziałem pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat u 15 (20,0%) pacjentów wystąpił co najmniej jeden przypadek wysypki, z czego 4 (9,8%) stanowiły dziewczynki, a 11 (32,4%) chłopcy.

Zmętnienie soczewki

U jednego pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci zmętnienia soczewki.

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 w monoterapii

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 770-111 (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.

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor

Eleksakaftor i tezakaftor to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. Wynikiem działania iwakaftoru podawanego w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR.

Badanie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem CFTR w komórkach tarczycy szczura Fischera (ang. *Fischer rat thyroid*, FRT) z ekspresją zmutowanego CFTR

Odpowiedź transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem zmutowanego białka CFTR na produkt złożony zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor została określona w badaniach elektrofizjologicznych w komorze Ussinga przy użyciu panelu linii komórek FRT transfekowanych indywidualnymi mutacjami *CFTR*. Produkt zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor zwiększał transport chlorków w komórkach FRT z ekspresją wybranych mutacji *CFTR*.

Próg odpowiedzi transportu chlorków CFTR *in vitro* został określony jako wzrost netto o co najmniej 10% normy w stosunku do wartości początkowej, ponieważ jest on predykcyjny dla przewidzenia odpowiedzi klinicznej lub taka możliwość istnieje w uzasadnionym stopniu. W przypadku poszczególnych mutacji wielkość zmiany netto w stosunku do wartości początkowej w transporcie jonów chlorkowych za pośrednictwem CFTR *in vitro* nie koreluje z wielkością odpowiedzi klinicznej.

W mukowiscydozie obecność jednej mutacji *CFTR* wrażliwej na produkt zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w oparciu o dane *in vitro* w komórkach FRT prawdopodobnie wywoła odpowiedź kliniczną.

Tabela 6 zawiera listę mutacji *CFTR* wrażliwych na produkt zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. Występowanie mutacji *CFTR* wymienionych w tej tabeli nie powinno być stosowane zamiast rozpoznania mukowiscydozy ani jako jedyny wyznacznik do celów przepisywania leku.

Tabela 6. Mutacje *CFTR* uznane za wrażliwe na produkt zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor na podstawie danych klinicznych i (lub) danych *in vitro*

293A→G	E217G	H620Q	N900K	S50P
314del9	E264V	H939R	N1088D	S108F
546insCTA	E282D	H939R;H949L [‡]	N1195T	S158N
548insTAC	E292K	H954P	N1303I	S182R
711+3A→G*	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
1140-1151dup	E403D	H1079P	P5L [†]	S341P
1336K	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G* [†]	E1433K	I336L	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I444S	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I497S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I502T	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I506L	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506V	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V;D1168G [‡]	Q98R	S912L;G1244V [‡]
3849+10kbC→T* [†]	F433L	I521S	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N [‡]	I530N	Q179K	S945L* [†]
3978G→C	F508del*	I556V	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W [‡]	I586V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I601F	Q237P	S977F;R1438W [‡]
A107G	F587I	I618N	Q359K;T360K [‡]	S1045Y
A120T	F587L	I618T	Q359R	S1118F
A141D	F693L(TTG)	I980K	Q372H	S1159F
A155P	F932S	I1023R	Q493L	S1159P
A234D	F1016S	I1139V	Q493R	S1188L
A234V	F1052V	I1203V	Q552P	S1251N
A238V	F1074L	I1234L	Q1012P	S1255P
A309D	F1078S	I1234V	Q1209P	T338I
A349V	F1099L	I1269N	Q1291H	T351I
A357T	F1107L	I1366N	Q1291R	T351S
A455E* [†]	G27E	I1366T	Q1313K	T351S;R851L [‡]
A455V	G27R	K162E	Q1352H	T388M
A457T	G126D	K464E	R31L	T465I
A462P	G178E	K464N	R74Q	T501A
A534E	G178R	K522E	R74Q;R297Q [‡]	T582S
A554E	G194R	K522Q	R74Q;V201M;D1270N [‡]	T908N
A566D	G194V	K951E	R74W	T990I
A872E	G213E	K1060T	R74W;D1270N [‡]	T1036N*
A1006E	G213E;R668C [‡]	L15P	R74W;R1070W;D1270N [‡]	T1057R
A1025D	G213V	L15P;L1253F [‡]	R74W;S945L [‡]	T1086A
A1067P	G226R	L32P	R74W;V201M [‡]	T1086I
A1067T	G239R	L88S	R74W;V201M;D1270N [‡]	T1246I
A1067V	G253R	L102R;F1016S [‡]	R74W;V201M;L997F [‡]	T1299I
A1081V	G314E	L137P	R75L	T1299K
A1087P	G314R	L159S	R75Q;L1065P [‡]	V11I
A1319E	G424S	L165S	R75Q;N1088D [‡]	V93D
A1374D	G437D	L167R	R75Q;S549N [‡]	V201M
A1466S	G461R	L206W* [†]	R117C [†]	V232A
C225R	G461V	L210P	R117C;G576A;R668C [‡]	V232D
C491R	G463V	L293P	R117G	V317A
	G480C	L327P	R117H*	V322M

C590Y	G480D	L333F	R117L	V392G
C866Y	G480S	L333H	R117L;L997F [‡]	V456A
c.1367_1369dupTTG	G500D	L346P	R117P	V456F
D58H	G545R	L441P	R248K	V520I
D58V	G551A	L453S	R258G	V562I;A1006E [‡]
D110E	G551D*	L467F	R297Q	V562L
D110H	G551R	L558F	R334L	V591A
D110N	G551S	L619S	R334Q	V603F
D192G	G576A;R668C [‡]	L633P	R334W	V920L
D192N	G576A;S1359Y [‡]	L636P	R347H*	V920M
D373N	G622D	L927P	R347L	V1008D
D426N	G622V	L967F;L1096R [‡]	R347P	V1010D
D443Y	G628A	L973F	R352Q	V1153E
D443Y;G576A;R668C [‡]	G628R	L1011S	R352W	V1240G
D529G	G85E*†	L1065R	R516S	V1293G
D565G	G930E	L1077P*†	R553Q	V1293I
D567N	G970D	L1227S	R555G	V1415F
D579G	G970S	L1324P	R600S	W202C
D614G	G970V	L1335P	R709Q	W361R
D651H	G1047D	L1388P	R751L	W496R
D651N	G1047R	L1480P	R792G	W1098C
D806G	G1061R	M150K	R792Q	W1282G
D924N	G1069R	M150R	R810G	W1282R
D979A	G1123R	M152L	R851L	Y89C
D979V	G1173S	M152V	R933G	Y109H
D985H	G1237V	M265R	R1048G	Y109N
D985Y	G1244E	M348K	R1066C	Y122C
D993A	G1244R	M394L	R1066G	Y161C
D993G	G1247R	M469V	R1066H*†	Y161D
D993Y	G1249E	M498I	R1070P	Y161S
D1152A	G1249R	M952I	R1070Q	Y301C
D1152H*†	G1265V	M952T	R1070W	Y563N
D1270N*	G1298V	M961L	R1162Q	Y913S
D1270Y	G1349D	M1101K*†	R1239S	Y919C
D1312G	G149R;G576A;R668C [‡]	M1137R	R1283G	Y1014C
D1377H	H139L	M1137V	R1283M	Y1032C
D1445N	H139R	M1210K	R1283S	Y1032N
E56K	H146R	N186K	R1438W	Y1073C
E60K	H199Q	N187K	S13F	Y1092H
E92K	H199Y	N396Y	S13P	Y1381H
E116K	H609L	N418S	S18I	
E116Q	H620P		S18N	
E193K				

Istnieją pacjenci z mukowiscydozą, u których występują dwie rzadkie mutacje *CFTR* inne niż *F508del*, których nie wymieniono w tabeli 6. Pod warunkiem, że u takich pacjentów nie występują dwie mutacje klasy I (zerowe) (mutacje, o których wiadomo, że nie wytwarzają białka CFTR) (patrz punkt 4.1), może u nich wystąpić odpowiedź na leczenie. W takich przypadkach można rozważyć podawanie produktu leczniczego Kafrio, gdy lekarz uzna, że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko i pod ścisłym nadzorem medycznym.

Indywidualne rozpoznanie mukowiscydozy powinno opierać się na wytycznych diagnostycznych i ocenie klinicznej, ponieważ u pacjentów z tym samym genotypem występuje znaczna zmienność fenotypu.

* Mutacje potwierdzone danymi klinicznymi.

† Mutacje potwierdzone danymi ze świata rzeczywistego u ≥ 5 pacjentów.

‡ Mutacje kompleksowe/złożone, w których pojedynczy allel genu *CFTR* ma wiele mutacji; istnieją one niezależnie od obecności mutacji w drugim allelu.

Niezaznaczone mutacje są uwzględniane na podstawie testu FRT, którego dodatni wynik wskazuje na odpowiedź kliniczną.

Działanie farmakodynamiczne

Iwakaftor w monoterapii

W badaniach 770-102 i 770-103 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 770-111 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 chlorkowych 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 770-110 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 od 6 do 11 lat. Do badania włączono dwóch pacjentów w wieku od 12 do 17 lat.

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor

W badaniu 661-106 (z udziałem 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).

W badaniu 661-108 (z udziałem 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.

W badaniu 661-115 (z udziałem 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 populacji leczonej 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

W badaniu 445-102 (z udziałem 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. łącznie wynosiła -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3).

W badaniu 445-103 (z udziałem 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).

W badaniu 445-104 (z udziałem 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 lub grupa otrzymująca tezakaftor i iwakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem), 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).

W badaniu 445-106 (z udziałem 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. łącznie (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. łącznie (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.

W badaniu 445-116 (z udziałem pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i z obecnością mutacji związanej z minimalną funkcją) średnia różnica między grupą otrzymującą iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem a grupą otrzymującą placebo pod względem bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku do 24. tygodnia łącznie wynosiła -51,2 mmol/l (95% CI: -55,3; -47,1).

W badaniu 445-124 (pacjenci w wieku 6 lat i starsi, u których występowała kwalifikująca mutacja *CFTR* inna niż mutacja *F508del*, wrażliwa na produkt zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor), średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od wartości początkowej do 24. tygodnia w porównaniu z placebo wynosiła -28,3 mmol/l (95% CI: -32,1; -24,5 mmol/l; $p < 0,0001$).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Iwakaftor w monoterapii

Badania 770-102 i 770-103: 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 770-102 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 770-103 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 allele. Na początku badania średnia wartość FEV₁ wynosiła 84,2% wartości należnej (zakres od 44,0% do 133,8%), a średni wiek wynosił 9 lat (zakres od 6 do 12 lat); u 8 (30,8%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo i 4 (15,4%) pacjentów z grupy otrzymującej iwakaftor wartość FEV₁ wynosiła mniej niż 70% wartości należnej na początku badania.

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

Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo dla średniej bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24. tygodnia, wynosiła 10,6 punktów procentowych (8,6; 12,6) w badaniu 770-102 i 12,5 punktów procentowych (6,6; 18,3) w badaniu 770-103. Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo dla średniej względnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24. tygodnia, wynosiła 17,1% (13,9; 20,2) w badaniu 770-102 i 15,8% (8,4; 23,2) w badaniu 770-103. 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 770-102 oraz 0,30 l w grupie otrzymującej iwakaftor i 0,07 l w grupie placebo w badaniu 770-103. W obu badaniach poprawa FEV₁ następowała szybko (dzień 15) i utrzymywała się przez 48 tygodni.

Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo dla średniej wartości bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24. tygodnia, wynosiła 11,9 punktów procentowych (5,9; 17,9) u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat w badaniu 770-102. Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo, dla średniej wartości bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24. tygodnia, wynosiła 6,9 punktów procentowych (-3,8; 17,6) u pacjentów z wartością należną FEV₁ powyżej 90% w badaniu 770-103.

Wyniki dla klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Wpływ iwakaftoru na pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności w badaniach 770-102 i 770-103

Punkt końcowy	Badanie 770-102		Badanie 770-103	
	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 770-102 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 770-103 otrzymano na podstawie danych z kwestionariuszy CFQ-R dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat. ^d Współczynnik ryzyka dla czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia zmian płucnych. ^e U pacjentów w wieku poniżej 20 lat (wg kryteriów kart rozwoju dzieci <i>CDC Growth Charts</i>).				

Badanie 770-111: badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania innymi niż G551D

Badanie 770-111 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 770-111 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 770-111 (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 8. 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 8. 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 wynikowi uzyskanym u jednego pacjenta z mutacją *G551S* w 8. tygodniu po rozpoczęciu leczenia.
^{††} n=3 w analizie bezwzględnej zmiany zawartości jonów chlorkowych w pocie.
[#] Powoduje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka CFTR na powierzchni komórki.

W drugiej części badania 770-111 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 770-104: badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą z mutacją *F508del* genu *CFTR*

Badanie 770-104 (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, homozygotycznym 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 770-105: badanie otwarte stanowiące przedłużenie badania głównego

W badaniu 770-105 pacjenci, którzy ukończyli kontrolowane placebo badania 770-102 i 770-103, 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 770-102 zostało włączonych do badania 770-105: 67 pacjentów do grupy placebo/iwakaftor oraz 77 do grupy iwakaftor/iwakaftor. Czterdziestu ośmiu (48) pacjentów z badania 770-103 zostało włączonych do badania 770-105: 22 pacjentów do grupy placebo/iwakaftor oraz 26 do grupy iwakaftor/iwakaftor.

W tabeli 9 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 770-105, natomiast dla pacjentów należących do grupy iwakaftor/iwakaftor przyjęto wartość początkową równą wartości z badań 770-102 i 770-103.

Tabela 9. Wpływ iwakaftoru na należną wartość FEV₁ wyrażoną w procentach w badaniu 770-105

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 770-102			
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 770-103			
Iwakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Leczenie w czasie zaślepionego, kontrolowanego, 48-tygodniowego badania III fazy.

[†] Zmiana po 48 tygodniach leczenia placebo w stosunku do punktu początkowego z poprzedniego badania.

* Leczenie w czasie zaślepionego, kontrolowanego, 48-tygodniowego badania III fazy.

[†] Zmiana po 48 tygodniach leczenia placebo w stosunku do punktu początkowego z poprzedniego badania.

Porównanie średniej (SD) bezwzględnej wartości zmiany, wyrażonej jako procent wartości należnej FEV₁, w stosunku do wartości początkowej z badania 770-105 u pacjentów z grupy iwakaftor/iwakaftor ($n = 72$), którzy zostali włączeni z badania 770-102, 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 770-103 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 770-105 (od 48. do 144. tygodnia).

U pacjentów należących do grupy placebo/iwakaftor włączonych z badania 770-102, 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 770-105, 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 770-102, 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 770-105 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 770-103, liczba działań była ogólnie mała.

Badanie 770-110: badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą z mutacją *R117H* genu *CFTR*

W badaniu 770-110 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 pacjentów 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* (badanie 661-106) 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 (badanie 661-108). 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 (badanie 661-110). 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 w tabletkach 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 bramkowania bądź mutacją związaną z resztkową aktywnością CFTR w drugim allelu, n = 258), które trwały odpowiednio 24 (badanie 445-102), 4 (badanie 445-103) i 8 tygodni (badanie 445-104). Pacjenci ze wszystkich badań mogli przejść do długotrwałych badań otwartych z powtórным udziałem badanych, stanowiących przedłużenie badania głównego (badanie 445-105 lub badanie 445-110).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z produktem zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w tabletkach u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z mutacjami *CFTR* innymi niż *F508del* wrażliwymi na produkt zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor wykazano w randomizowanym badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo (n = 307) oraz w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym (CFD-016; n = 422) oceniającym rzeczywiste wyniki kliniczne.

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 (badanie 661-115) 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 (badanie 661-116 część A). 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 i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (n = 66) oraz u pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat (n = 75) mających co najmniej jedną mutację *F508del* oceniano w dwóch trwających 24 tygodnie badaniach otwartych (badanie 445-106 i badanie 445-116). 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 w leczeniu mukowiscydozy (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 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. 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 3-krotnie lub 2,5- do 4-krotnie). Dlatego iwakaftor, w monoterapii lub w schematach skojarzonych zawierających tezakafteorem i iwakaftor lub iwakaftor, tezakafteorem 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ oraz 0,918 (0,750, 1,12) dla $C_{\max}$. Wpływ pokarmu na wchłanianie iwakaftoru jest podobny dla obu postaci produktu, tj. dla granulatu i tabletek.

Dystrybucja

Iwakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z α -1-kwaśną glikoproteiną i albuminą. Iwakaftor nie wiąże się z ludzkimi erytrocytami. Po podawaniu doustnym iwakaftoru w dawce 150 mg co 12 godzin po posiłku przez 7 dni u zdrowych ochotników średnia wartość ($\pm$ SD) pozornej objętości dystrybucji wynosiła 353 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, tezakafteorem 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, tezakafteorem 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 wydalanym 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 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] 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$), natomiast wartość $\text{AUC}_{0-\infty}$ zwiększa się w przybliżeniu 2-krotnie (średnia [$\pm$ SD] 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), 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 dawki 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. 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 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 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 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 kompartmentowej, przedstawiono dla poszczególnych grup wiekowych w tabeli 10.

Tabela 10. Średnia (SD) ekspozycja na iwakaftor w poszczególnych grupach wiekowych

Grupa wiekowa	Dawka	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (µg·h/ml)
od 1 miesiąca do poniżej 2 miesięcy (≥3 kg)*	13,4 mg co 24 godziny	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
od 2 miesięcy do poniżej 4 miesięcy (≥3 kg)*	13,4 mg co 12 godzin	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
od 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy (≥5 kg)*	25 mg co 12 godzin	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy (≥5 kg do <7 kg) [‡]	25 mg co 12 godzin	0,336	5,41
od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy (7 kg do <14 kg)	50 mg co 12 godzin	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (7 kg do <14 kg)	50 mg co 12 godzin	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
od 2 do 5 lat (<14 kg)	50 mg co 12 godzin	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
od 2 do 5 lat (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
od 6 do 11 lat [§] (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
od 6 do 11 lat [§] (≥25 kg)	150 mg co 12 godzin	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
od 12 do 17 lat	150 mg co 12 godzin	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Dorośli (≥18 lat)	150 mg co 12 godzin	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)
* W przypadku pacjentów w wieku od 1 do poniżej 6 miesięcy wiek ciążowy w momencie urodzenia wynosił ≥37 tygodni. † Ekspozycja u dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy została przewidziana na podstawie symulacji z zastosowaniem modelu farmakokinetycznego opartego o fizjologię wykorzystującego dane otrzymane w tej grupie wiekowej. ‡ 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.			

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 membranę 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 13,4 mg granulat w saszetce
Kalydeco 25 mg granulat w saszetce
Kalydeco 50 mg granulat w saszetce
Kalydeco 59,5 mg granulat w saszetce
Kalydeco 75 mg granulat w saszetce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kalydeco 13,4 mg granulat w saszetce

Każda saszetka zawiera 13,4 mg iwakaftoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera 19,7 mg laktozy jednowodnej.

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 59,5 mg granulat w saszetce

Każda saszetka zawiera 59,5 mg iwakaftoru (*ivacaftorum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera 87,3 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 (granulat)

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:

- w monoterapii u niemowląt w wieku co najmniej 1 miesiąca, małych dzieci i dzieci z mukowiscydozą (ang.: *Cystic Fibrosis*, CF) o masie ciała od 3 kg do mniej niż 25 kg, z mutacją *R117H* genu mukowiscydowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *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);
- w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat, którzy mają co najmniej jedną mutację inną niż klasy I genu *CFTR* (patrz punkty 4.2 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.

Produkt leczniczy Kalydeco w skojarzeniu z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem

Istnieje ograniczona liczba pacjentów, u których występują mutacje niewymienione w tabeli 6, które mogą być wrażliwe na produkt złożony zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor (IVA+TEZ+ELX). W takich przypadkach można rozważyć podawanie iwakaftoru (IVA) w skojarzeniu z produktem IVA+TEZ+ELX, gdy lekarz uzna, że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko i pod ścisłym nadzorem medycznym. Wyklucza to pacjentów z dwiema mutacjami klasy I (zerowymi) (mutacjami, o których wiadomo, że nie wytwarzają białka CFTR), ponieważ nie oczekuje się, aby wystąpiła u nich odpowiedź na leczenie modulatorami (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

Zalecenia dotyczące dawkowania podano w tabeli 1.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania

Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna
Iwakaftor w monoterapii			
1 miesiąc do poniżej 2 miesięcy	≥3 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 13,4 mg iwakaftoru	Bez dawki wieczornej
2 miesiące do poniżej 4 miesięcy	≥3 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 13,4 mg iwakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 13,4 mg iwakaftoru
4 miesiące do poniżej 6 miesięcy	≥5 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 25 mg iwakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 25 mg iwakaftoru
6 miesięcy i	≥5 kg do <7 kg	Jedna saszetka granulatu	Jedna saszetka granulatu

Wiek	Masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna
Iwakaftor w monoterapii			
powyżej		zawierająca 25 mg iwakaftoru	zawierająca 25 mg iwakaftoru
	≥7 kg do <14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 50 mg iwakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 50 mg iwakaftoru
	≥14 kg do <25 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru
	≥25 kg	W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ChPL produktu Kalydeco w postaci tabletek	
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem			
2 lata do poniżej 6 lat	10 kg do <14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru
	≥14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 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 dawkę iwakaftoru należy dostosować, jak podano w tabeli 2 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Wiek, masa ciała	Umiarkowane inhibitory CYP3A	Silne inhibitory CYP3A
Iwakaftor w monoterapii		
1 miesiąc do poniżej 6 miesięcy	Nie zaleca się stosowania.	Nie zaleca się stosowania.
6 miesięcy i powyżej, ≥5 kg do <7 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 25 mg iwakaftoru raz na dobę. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Jedna saszetka granulatu zawierająca 25 mg iwakaftoru dwa razy w tygodniu. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.

Wiek, masa ciała	Umiarkowane inhibitory CYP3A	Silne inhibitory CYP3A
6 miesięcy i powyżej, ≥7 kg do <14 kg	Jedna saszетка granulatu zawierająca 50 mg iwakaftoru raz na dobę. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Jedna saszетка granulatu zawierająca 50 mg iwakaftoru dwa razy w tygodniu. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.
6 miesięcy i powyżej, ≥14 kg do <25 kg	Jedna saszетка granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru raz na dobę. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Jedna saszетка granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru dwa razy w tygodniu. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem		
2 lata do poniżej 6 lat, 10 kg do <14 kg	Naprzemiennie każdego dnia: - jedna poranna saszетка granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru pierwszego dnia - jedna poranna saszетка granulatu zawierająca 59,5 mg iwakaftoru drugiego dnia Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Jedna saszетка granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru dwa razy w tygodniu, w odstępach około 3- do 4- dniowych. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.
2 lata do poniżej 6 lat, ≥14 kg	Naprzemiennie każdego dnia: - jedna poranna saszетка granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru pierwszego dnia - jedna poranna saszетка granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru drugiego dnia Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Jedna saszетка granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru dwa razy w tygodniu, w odstępach około 3- do 4- dniowych. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.

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). Nie zaleca się leczenia iwakaftorem pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy z zaburzeniami czynności wątroby w jakimkolwiek stopniu.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) dawkę iwakaftoru należy dostosować, jak podano w tabeli 3 (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

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

Wiek, masa ciała	Umiarkowane (klasa B w skali Childa-Pugha)	Ciężkie (klasa C w skali Childa-Pugha)
Iwakaftor w monoterapii		
1 miesiąc do poniżej 6 miesięcy	Nie zaleca się stosowania.	Nie zaleca się stosowania.
6 miesięcy i powyżej, ≥ 5 kg do < 7 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 25 mg iwakaftoru raz na dobę. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Nie zaleca się stosowania , chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania, jedna saszetka granulatu zawierająca 25 mg iwakaftoru co drugi dzień, zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.
6 miesięcy i powyżej, ≥ 7 kg do < 14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 50 mg iwakaftoru raz na dobę. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Nie zaleca się stosowania , chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania, jedna saszetka granulatu zawierająca 50 mg iwakaftoru co drugi dzień, zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.
6 miesięcy i powyżej, ≥ 14 kg do < 25 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru raz na dobę. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Nie zaleca się stosowania , chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania, jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru co drugi dzień, zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.

Wiek, masa ciała	Umiarkowane (klasa B w skali Childa-Pugha)	Ciężkie (klasa C w skali Childa-Pugha)
Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem		
2 lata do poniżej 6 lat, 10 kg do <14 kg	Nie zaleca się stosowania, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania dawkę należy dostosować w następujący sposób: • Dni 1.-3.: jedna saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru każdego dnia • Dzień 4: bez dawki • Dni 5.-6.: jedna saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru każdego dnia • Dzień 7.: bez dawki Powyższy schemat dawkowania należy powtarzać w każdym tygodniu. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Nie należy stosować.
2 lata do poniżej 6 lat, ≥14 kg	Nie zaleca się stosowania, chyba że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania dawkę należy dostosować w następujący sposób: • Dni 1.-3.: jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru każdego dnia • Dzień 4: bez dawki • Dni 5.-6.: jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru każdego dnia • Dzień 7.: bez dawki Powyższy schemat dawkowania należy powtarzać w każdym tygodniu. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Nie należy stosować.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwakaftoru w monoterapii u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca ani u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy urodzonych przedwcześnie (przed 37. tygodniem wieku ciążowego), ani w skojarzeniu z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem u dzieci w wieku poniżej 2 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.

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 770-102, 770-103, 770-111 i 770-108 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 770-110 (patrz punkt 5.1).

Do badania 770-111 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 wydechu, *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.

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 produkt leczniczy 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 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 u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy z zaburzeniami czynności wątroby w jakimkolwiek stopniu. Nie zaleca się stosowania iwakaftoru w monoterapii u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych o masie ciała poniżej 25 kg 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, tezakaftorem i eleksakaftorem (patrz Tabela 3 w punkcie 4.2 oraz punkty 4.8 i 5.2).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem 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 w punkcie 4.2 oraz punkty 4.8 i 5.2).

Depresja

U pacjentów otrzymujących iwakaftor, głównie w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem, zgłaszano depresję (w tym myśli samobójcze i próby samobójcze), zwykle występującą w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w wywiadzie. W niektórych przypadkach zgłaszano zmniejszenie nasilenia objawów po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o konieczności monitorowania, czy nie występuje obniżony nastrój, myśli samobójcze lub nietypowe zmiany w zachowaniu oraz o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia takich objawów.

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).

Mutacje, które prawdopodobnie nie będą wrażliwe na leczenie modulatorami

Nie oczekuje się, aby u pacjentów z genotypem składającym się z dwóch mutacji *CFTR*, o których wiadomo, że nie wytwarzają białka CFTR (tj. dwie mutacje klasy I), wystąpiła odpowiedź na leczenie modulatorami CFTR.

Badania kliniczne porównujące produkt złożony zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor ze skojarzeniem tezakaftoru i iwakaftoru lub z iwakaftorem

Nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego w celu bezpośredniego porównania produktu złożonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor ze skojarzeniem tezakaftoru i iwakaftoru lub z iwakaftorem u pacjentów, u których nie występują warianty mutacji *F508del*.

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.

Wysypki

Częstość występowania wysypki, w związku przyjmowaniem iwakaftoru stosowanego w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, 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 iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor i hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po ustąpieniu wysypki należy rozważyć, czy wznowienie stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor 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 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 tabela 2 w punkcie 4.2 i punkt 4.5). Nie zaleca się stosowania iwakaftoru w monoterapii u dzieci w wieku od 1 miesiąca do poniżej 6 miesięcy przyjmujących silne lub umiarkowane inhibitory CYP3A.

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. U dzieci i młodzieży, u których rozpoczynane jest

leczenie iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia (patrz punkt 5.3).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza

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

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, 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 i glikoproteiny P (P-gp) oraz 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, zmniejszało ekspozycję na iwakaftor (AUC) o 89% i zmniejszało 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. Jednoczesne stosowanie z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP3A, zwiększało ekspozycję na iwakaftor 3-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, jak również jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A, takimi jak flukonazol, erytromycyna i werapamil, zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru. Leczenia iwakaftorem w monoterapii nie zaleca się w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A u pacjentów w wieku od 1 do poniżej 6 miesięcy (patrz Tabela 2 w punkcie 4.2 i punkt 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

Ograniczone dane wskazują, że iwakaftor przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać 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 obejmowały ból brzucha (0,9%) oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz (1,8%) u pacjentów otrzymujących iwakaftor, a ciężkie działania niepożądane w postaci wysypki zgłaszano u 1,5% pacjentów w wieku 12 lat i starszych otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w schemacie leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), 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 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 psychiczne	Depresja	nieznana
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
	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
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej*	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej*	często
	Uszkodzenie wątroby†	nieznana
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej†	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	bardzo często
	Trądzik*	często
	Świąd*	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
	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi*	często
	Zwiększone ciśnienie krwi*	niezbyt często
* 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 770-102 i 770-103, kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów w wieku 6 lat i starszych, częstości występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferazy (AlAT lub AspAT) >8 , >5 lub $>3 \times \text{GGN}$ 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 $>8 \times \text{GGN}$. U żadnego z pacjentów otrzymujących iwakaftor nie stwierdzono zwiększenia aktywności aminotransferaz $>3 \times \text{GGN}$ związanego ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $>1,5 \times \text{GGN}$. 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 $>3 \times \text{GGN}$ 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 $>3 \times \text{GGN}$ związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej $>2 \times \text{GGN}$.

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 w przypadku schematu leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor (patrz punkt 4.4).

Wysypki

W badaniu 445-102 częstość występowania wysypki (np. wysypka, wysypka ze świądem) wynosiła 10,9% u pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor oraz 6,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Wysypka miała zwykle nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstość występowania wysypki według płci wynosiła 5,8% u mężczyzn i 16,3% u kobiet otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor oraz 4,8% u mężczyzn i 8,3% u kobiet otrzymujących placebo. Wśród pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor częstość występowania wysypki u kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne wynosiła 20,5% oraz 13,6% u kobiet niestosujących hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.4).

Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej

W badaniu 445-102 częstość występowania maksymalnej aktywności fosfokinazy kreatynowej $>5 \times$ GGn wynosiła 10,4% u pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor i 5,0% u pacjentów otrzymujących placebo. Zaobserwowane przypadki zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej były na ogół przemijające i bezobjawowe, a wiele z nich było poprzedzonych wysiłkiem fizycznym. Żaden z pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej.

Zwiększone ciśnienie krwi

W badaniu 445-102 maksymalne zwiększenie średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości początkowej wynosiło odpowiednio 3,5 mmHg i 1,9 mmHg u pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor (wartość początkowa ciśnienia skurczowego: 113 mmHg i wartość początkowa ciśnienia rozkurczowego: 69 mmHg) oraz 0,9 mmHg i 0,5 mmHg u pacjentów otrzymujących placebo (wartość początkowa ciśnienia skurczowego: 114 mmHg i wartość początkowa ciśnienia rozkurczowego: 70 mmHg).

Odsetek pacjentów, u których co najmniej dwukrotnie wystąpiło ciśnienie skurczowe >140 mmHg lub rozkurczowe >90 mmHg wynosił odpowiednio 5,0% i 3,0% w grupie pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w porównaniu z odpowiednio 3,5% i 3,5% w grupie pacjentów leczonych placebo.

Dzieci i młodzież

Iwakaftor w monoterapii

Bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru w monoterapii oceniano przez 24 tygodnie u 43 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 24 miesięcy (z czego 7 pacjentów było w wieku poniżej 4 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 1 miesiąca i starszych i jest także podobny u dorosłych pacjentów.

Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) obserwowana w badaniach 770-103, 770-111 i 770-110 (pacjenci w wieku od 6 lat do poniżej 12 lat), badaniu 770-108 (pacjenci w wieku 2 lat do poniżej 6 lat) i badaniu 770-124 (pacjenci w wieku od 1 miesiąca do poniżej 24 miesięcy) podano w Tabeli 5. 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 770-108 u jednego pacjenta trwale przerwano podawanie iwakaftoru. W badaniu 770-124, w kohorcie pacjentów w wieku od 1 do poniżej 4 miesięcy, u pacjenta w wieku 1 miesiąca (14,3%) zaobserwowano wartości aktywności aminotransferaz $AlAT > 8 \times GGN$ i $AspAT > 3$ do $\leq 5 \times GGN$, co prowadziło do przerwania leczenia iwakaftorem (informacje na temat postępowania w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.4).

Tabela 5. Zwiększenie aktywności aminotransferaz u pacjentów w wieku od 1 miesiąca 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)
1 do <12 miesięcy	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor

Bezpieczeństwo stosowania tezakaftoru i iwakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem oceniano u 124 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat. Nie oceniano schematu leczenia tezakaftorem w dawce 100 mg i iwakaftorem w dawce 150 mg w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 150 mg w badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, o masie ciała wynoszącej 30 do poniżej 40 kg.

Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny w grupie dzieci i młodzieży i jest także podobny u dorosłych pacjentów.

W 24-tygodniowym, otwartym badaniu fazy III z udziałem pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (badanie 661-113, część B, n = 70) częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferaz ($AlAT$ lub $AspAT$) > 8 , > 5 i $> 3 \times GGN$ wynosiła odpowiednio 1,4%, 4,3% i 10,0%. U żadnego z pacjentów otrzymujących tezakaftor i iwakaftor nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz $> 3 \times GGN$ związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times GGN$ i u żadnego z pacjentów nie doszło do przerwania leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz. W jednym przypadku przerwano leczenie z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz, ale z powodzeniem powrócono do podawania tezakaftoru i iwakaftoru (informacje na temat postępowania w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.4).

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor

Bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem oceniano w badaniach 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 i 445-124 u 272 pacjentów w wieku od 2 do poniżej 18 lat. Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny w grupie dzieci i młodzieży oraz u dorosłych pacjentów.

W badaniu 445-106 z udziałem pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferaz ($AlAT$ lub $AspAT$) > 8 , > 5 i $> 3 \times GGN$ wynosiła odpowiednio 0,0%, 1,5% i 10,6%. U żadnego z pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz $> 3 \times GGN$ związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times GGN$ i u żadnego z pacjentów nie doszło do przerwania leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

W badaniu 445-111 z udziałem pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >8 , >5 i $>3 \times$ GGN wynosiła odpowiednio 1,3%, 2,7% i 8,0%. U żadnego z pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz $>3 \times$ GGN związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $>2 \times$ GGN i u żadnego z pacjentów nie doszło do przerwania leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

Wysypka

W badaniu 445-111 z udziałem pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat u 15 (20,0%) pacjentów wystąpił co najmniej jeden przypadek wysypki, z czego 4 (9,8%) stanowiły dziewczynki, a 11 (32,4%) chłopcy.

Zmętnienie soczewki

U jednego pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane w postaci zmętnienia soczewki.

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 w monoterapii

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 770-111 (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.

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor

Eleksakaftor i tezakaftor to korektory CFTR, które wiążą się w różnych miejscach białka CFTR i wykazują działanie addycyjne w zakresie przetwarzania i transportu na poziomie komórkowym białka CFTR, zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki w porównaniu z każdą z tych cząsteczek z osobna. Wynikiem działania iwakaftoru podawanego w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor jest zwiększenie ilości oraz nasilenie działania białka CFTR na powierzchni komórki, co prowadzi do zwiększonej aktywności białka CFTR mierzonej na podstawie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem białka CFTR.

Badanie transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem CFTR w komórkach tarczycy szczura Fischera (ang. *Fischer rat thyroid*, FRT) z ekspresją zmutowanego CFTR

Odpowiedź transportu jonów chlorkowych za pośrednictwem zmutowanego białka CFTR na produkt złożony zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor została określona w badaniach elektrofizjologicznych w komorze Ussinga przy użyciu panelu linii komórek FRT transfekowanych indywidualnymi mutacjami *CFTR*. Produkt zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor zwiększał transport chlorków w komórkach FRT z ekspresją wybranych mutacji *CFTR*.

Próg odpowiedzi transportu chlorków CFTR *in vitro* został określony jako wzrost netto o co najmniej 10% normy w stosunku do wartości początkowej, ponieważ jest on predykcyjny dla przewidzenia odpowiedzi klinicznej lub taka możliwość istnieje w uzasadnionym stopniu. W przypadku poszczególnych mutacji wielkość zmiany netto w stosunku do wartości początkowej w transporcie jonów chlorkowych za pośrednictwem CFTR *in vitro* nie koreluje z wielkością odpowiedzi klinicznej.

W mukowiscydozie obecność jednej mutacji *CFTR* wrażliwej na produkt zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w oparciu o dane *in vitro* w komórkach FRT prawdopodobnie wywoła odpowiedź kliniczną.

Tabela 6 zawiera listę mutacji *CFTR* objętych wskazaniem do leczenia produktem zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. Występowanie mutacji *CFTR* wymienionych w tej tabeli nie powinno być stosowane zamiast rozpoznania mukowiscydozy ani jako jedyny wyznacznik do celów przepisywania leku.

Tabela 6. Mutacje *CFTR* uznane za wrażliwe na produkt zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor na podstawie danych klinicznych i (lub) danych *in vitro*

293A→G	E217G	H620Q	N900K	S50P
314del9	E264V	H939R	N1088D	S108F
546insCTA	E282D	H939R;H949L [‡]	N1195T	S158N
548insTAC	E292K	H954P	N1303I	S182R
711+3A→G*	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
1140-1151dup	E403D	H1079P	P5L [†]	S341P
1336K	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G ^{††}	E1433K	I336L	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I444S	P1021L	S686Y
	F191V	I497S	P1021T	S737F

3410T→C	F200I	I502T	P1372T	S821G
3523A→G	F311del	I506L	Q30P	S898R
3601A→C	F311L	I506V	Q98P	S912L
3761T→G	F312del	I506V;D1168G [‡]	Q98R	S912L;G1244V [‡]
3791C/T	F433L	I521S	Q151K	S912T
3849+10kbC→T ^{*†}	F508C;S1251 N [‡]	I530N	Q179K	S945L ^{*†}
3850G→A	F508del [*]	I556V	Q237E	S955P
3978G→C	F508del;R1438W [‡]	I586V	Q237H	S977F
A46D	F575Y	I601F	Q237P	S977F;R1438W [‡]
A62P	F587I	I618N	Q359K;T360K [‡]	S1045Y
A107G	F587L	I618T	Q359R	S1118F
A120T	F693L(TTG)	I980K	Q372H	S1159F
A141D	F932S	I1023R	Q493L	S1159P
A155P	F1016S	I1139V	Q493R	S1188L
A234D	F1052V	I1203V	Q552P	S1251N
A234V	F1074L	I1234L	Q1012P	S1255P
A238V	F1078S	I1234V	Q1209P	T338I
A309D	F1099L	I1269N	Q1291H	T351I
A349V	F1107L	I1366N	Q1291R	T351S
A357T	G27E	I1366T	Q1313K	T351S;R851L [‡]
A455E ^{*†}	G27R	K162E	Q1352H	T388M
A455V	G126D	K464E	R31L	T465I
A457T	G178E	K464N	R74Q	T501A
A462P	G178R	K522E	R74Q;R297Q [‡]	T582S
A534E	G194R	K522Q	R74Q;V201M;D1270N [‡]	T908N
A554E	G194V	K951E	R74W	T990I
A566D	G213E	K1060T	R74W;D1270N [‡]	T1036N [*]
A872E	G213E;R668C [‡]	L15P	R74W;R1070W;D1270N [‡]	T1057R
A1006E	G213V	L15P;L1253F [‡]	R74W;S945L [‡]	T1086A
A1025D	G226R	L32P	R74W;V201M [‡]	T1086I
A1067P	G239R	L88S	R74W;V201M;D1270N [‡]	T1246I
A1067T	G253R	L102R;F1016S [‡]	R74W;V201M;L997F [‡]	T1299I
A1067V	G314E	L137P	R75L	T1299K
A1081V	G314R	L159S	R75Q;L1065P [‡]	V11I
A1087P	G424S	L165S	R75Q;N1088D [‡]	V93D
A1319E	G437D	L167R	R75Q;S549N [‡]	V201M
A1374D	G461R	L206W ^{*†}	R117C [†]	V232A
A1466S	G461V	L210P	R117C;G576A;R668C [‡]	V232D
C225R	G463V	L293P	R117G	V317A
C491R	G480C	L327P	R117H [*]	V322M
C590Y	G480D	L333F	R117L	V392G
C866Y	G480S	L333H	R117L;L997F [‡]	V456A
c.1367_1369dupTTG	G500D	L346P	R117P	V456F
D58H	G545R	L441P	R248K	V520I
D58V	G551A	L453S	R258G	V562I;A1006E [‡]
D110E	G551D [*]	L467F	R297Q	V562L
D110H	G551R	L558F	R334L	V591A
D110N	G551S	L619S	R334Q	V603F
D192G	G576A;R668C [‡]	L633P	R334W	V920L
D192N	G576A;S1359Y [‡]	L636P	R347H [*]	V920M
D373N	G622D	L927P	R347L	V1008D
D426N	G622V	L967F;L1096R [‡]	R347P	V1010D
D443Y	G628A	L973F	R352Q	V1153E
D443Y;G576A;R668C [‡]	G628R	L1011S	R352W	V1240G
D529G	G85E ^{*†}	L1065R	R516S	V1293G
D565G	G930E	L1077P ^{*†}	R553Q	V1293I
D567N	G970D	L1227S	R555G	V1415F
D579G	G970S	L1324P	R600S	W202C
D614G	G970V	L1335P	R709Q	W361R
D651H	G1047D	L1388P	R751L	W496R
D651N	G1047R	L1480P	R792G	W1098C
D806G	G1061R	M150K	R792Q	W1282G
	G1069R	M150R	R810G	W1282R

D924N	G1123R	M152L	R851L	Y89C
D979A	G1173S	M152V	R933G	Y109H
D979V	G1237V	M265R	R1048G	Y109N
D985H	G1244E	M348K	R1066C	Y122C
D985Y	G1244R	M394L	R1066G	Y161C
D993A	G1247R	M469V	R1066H*†	Y161D
D993G	G1249E	M498I	R1070P	Y161S
D993Y	G1249R	M952I	R1070Q	Y301C
D1152A	G1265V	M952T	R1070W	Y563N
D1152H*†	G1298V	M961L	R1162Q	Y913S
D1270N*	G1349D	M1101K*†	R1239S	Y919C
D1270Y	G149R;G576A;R66	M1137R	R1283G	Y1014C
D1312G	8C‡	M1137V	R1283M	Y1032C
D1377H	H139L	M1210K	R1283S	Y1032N
D1445N	H139R	N186K	R1438W	Y1073C
E56K	H146R	N187K	S13F	Y1092H
E60K	H199Q	N396Y	S13P	Y1381H
E92K	H199Y	N418S	S18I	
E116K	H609L		S18N	
E116Q	H620P			
E193K				

Istnieją pacjenci z mukowiscydozą, u których występują dwie rzadkie mutacje *CFTR* inne niż *F508del*, których nie wymieniono w tabeli 6. Pod warunkiem, że u takich pacjentów nie występują dwie mutacje klasy I (zerowe) (mutacje, o których wiadomo, że nie wytwarzają białka CFTR) (patrz punkt 4.1), może u nich wystąpić odpowiedź na leczenie. W takich przypadkach można rozważyć podawanie IVA w skojarzeniu z produktem IVA+TEZ+ELX, gdy lekarz uzna, że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko i pod ścisłym nadzorem medycznym.

Indywidualne rozpoznanie mukowiscydozy powinno opierać się na wytycznych diagnostycznych i ocenie klinicznej, ponieważ u pacjentów z tym samym genotypem występuje znaczna zmienność fenotypu.

* Mutacje potwierdzone danymi klinicznymi.

† Mutacje potwierdzone danymi ze świata rzeczywistego u ≥ 5 pacjentów.

‡ Mutacje kompleksowe/złożone, w których pojedynczy allel genu *CFTR* ma wiele mutacji; istnieją one niezależnie od obecności mutacji w drugim allelu.

Niezaznaczone mutacje są uwzględniane na podstawie testu FRT, którego dodatni wynik wskazuje na odpowiedź kliniczną.

Działanie farmakodynamiczne

Iwakaftor w monoterapii

W badaniach 770-102 i 770-103 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 770-111 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 770-110 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 od 6 do 11 lat. Do badania włączono dwóch pacjentów w wieku od 12 do 17 lat.

W badaniu 770-108 z udziałem pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat, z mutacją bramkowania na co najmniej jednym allele 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 770-124, w którym uczestniczyli pacjenci z mukowiscydozą w wieku od 1 miesiąca do poniżej 24 miesięcy, średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w stosunku do stanu początkowego wyniosła -62,0 mmol/l (95% CI: -71,6; -52,4) 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.

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor

W badaniu 445-111 z udziałem pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 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 do tygodnia 24. łącznie wynosiła -57,9 mmol/l (95% CI: -61,3; -54,6).

W badaniu 445-124 (pacjenci w wieku 6 lat i starsi, u których występowała kwalifikująca mutacja *CFTR* inna niż mutacja *F508del*, wrażliwa na produkt zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor), średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie od wartości początkowej do 24. tygodnia w porównaniu z placebo wynosiła -28,3 mmol/l (95% CI: -32,1; -24,5 mmol/l; $p < 0,0001$).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Iwakaftor w monoterapii

Badania 770-102 i 770-103: 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 allele, 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 zaleconej terapii mukowiscydozy (np. tobramycyna, dornaza alfa). Stosowanie inhalacji z hipertonicznego roztworu chlorku sodu było niedozwolone.

W badaniu 770-102 ocenie poddano 161 pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; 122 (75,8%) pacjentów miało mutację *F508del* w drugim allele. 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 770-103 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 należnej (zakres od 44,0% do 133,8%), a średni wiek wynosił 9 lat (zakres od 6 do 12 lat); u 8 (30,8%) pacjentów z grupy otrzymującej placebo i 4 (15,4%) pacjentów z grupy otrzymującej iwakaftor wartość FEV₁ wynosiła mniej niż 70% wartości należnej na początku badania.

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

Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo dla średniej bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24. tygodnia, wynosiła 10,6 punktów procentowych (8,6; 12,6) w badaniu 770-102 i 12,5 punktów procentowych (6,6; 18,3) w badaniu 770-103. Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo dla średniej względnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24. tygodnia, wynosiła 17,1% (13,9; 20,2) w badaniu 770-102 i 15,8% (8,4; 23,2) w badaniu 770-103. 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 770-102 oraz 0,30 l w grupie otrzymującej iwakaftor i 0,07 l w grupie placebo w badaniu 770-103. W obu badaniach poprawa FEV₁ następowała szybko (dzień 15) i utrzymywała się przez 48 tygodni.

Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo dla średniej wartości bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24. tygodnia, wynosiła 11,9 punktów procentowych (5,9; 17,9) u pacjentów w wieku od 12 do 17 lat w badaniu 770-102. Różnica pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo, dla średniej wartości bezwzględnej zmiany (95% CI) FEV₁ wyrażonej jako procent wartości należnej, od początku badania do 24. tygodnia, wynosiła 6,9 punktów procentowych (-3,8; 17,6) u pacjentów z wartością należną FEV₁ powyżej 90% w badaniu 770-103.

Wyniki dla klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Wpływ iwakaftoru na pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności w badaniach 770-102 i 770-103

Punkt końcowy	Badanie 770-102		Badanie 770-103	
	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 770-102 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 770-103 otrzymano na podstawie danych z kwestionariuszy CFQ-R dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat. ^d Współczynnik ryzyka dla czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia zmian płucnych. ^e U pacjentów w wieku poniżej 20 lat (wg kryteriów kart rozwoju dzieci <i>CDC Growth Charts</i>).				

Badanie 770-111: badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania innymi niż G551D

Badanie 770-111 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 770-111 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 770-111 (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 8. 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 8. 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 wynikowi uzyskanym u jednego pacjenta z mutacją *G551S* w 8. tygodniu po rozpoczęciu leczenia.
^{††} n = 3 w analizie bezwzględnej zmiany zawartości jonów chlorkowych w pocie.
[#] Powoduje nieprawidłowości splicingu, co skutkuje niewielką ilością lub brakiem białka CFTR na powierzchni komórki.

W drugiej części badania 770-111 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 770-104: badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą z mutacją *F508del* genu *CFTR*

Badanie 770-104 (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, homozygotycznym 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 770-105: badanie otwarte stanowiące przedłużenie badania głównego

W badaniu 770-105 pacjenci, którzy ukończyli kontrolowane placebo badania 770-102 i 770-103, 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 770-102 zostało włączonych do badania 770-105: 67 pacjentów do grupy placebo/iwakaftor oraz 77 do grupy iwakaftor/iwakaftor. Czterdziestu ośmiu (48) pacjentów z badania 770-103 zostało włączonych do badania 770-105: 22 pacjentów do grupy placebo/iwakaftor oraz 26 do grupy iwakaftor/iwakaftor.

W tabeli 9 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 770-105, natomiast dla pacjentów należących do grupy iwakaftor/iwakaftor przyjęto wartość początkową równą wartości z badań 770-102 i 770-103.

Tabela 9. Wpływ iwakaftoru na należną wartość FEV₁ wyrażoną w procentach w badaniu 770-105

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 770-102			
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 770-103			
Iwakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)
*Leczenie w czasie zaślepionego, kontrolowanego, 48-tygodniowego badania III fazy.			
[†] Zmiana po 48 tygodniach leczenia placebo w stosunku do punktu początkowego z poprzedniego badania.			

Porównanie średniej (SD) bezwzględnej wartości zmiany, wyrażonej jako procent wartości należnej FEV₁, w stosunku do wartości początkowej z badania 770-105 u pacjentów z grupy iwakaftor/iwakaftor (n=72), którzy zostali włączeni z badania 770-102, 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 770-103 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 770-105 (od 48. do 144. tygodnia).

U pacjentów należących do grupy placebo/iwakaftor włączonych z badania 770-102 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 770-105, 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 770-102, 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 770-105 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 770-103, liczba działań była ogólnie mała.

Badanie 770-110: badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą z mutacją R117H genu CFTR

W badaniu 770-110 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 pacjentów 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).

Badanie 770-108: 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 770-108 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 770-124: badanie z udziałem dzieci z mukowiscydozą w wieku poniżej 24 miesięcy

Farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru u pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 1 miesiąca do poniżej 24 miesięcy oceniano w 24-tygodniowym (tylko część B), otwartym, jednoramiennym badaniu, do którego włączono 19 pacjentów w wieku od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (średnia wieku na początku badania: 15,2 miesiąca), 11 pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy, 6 pacjentów w wieku 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy i 7 pacjentów (część A/B) w wieku 1 miesiąca do poniżej 4 miesięcy. Pacjenci otrzymywali iwakaftor odpowiednio do wieku i masy ciała. Średnia wieku na początku badania dla poszczególnych kohort wynosiła odpowiednio 15,2 miesiąca, 9,0 miesiąca, 4,5 miesiąca i 1,9 miesiąca.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w części B i części A/B stanowiło bezpieczeństwo w 24. tygodniu. Ocena farmakokinetyki oraz bezwzględnej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do 24. tygodnia (patrz Działanie farmakodynamiczne) stanowiły drugorzędowe punkty końcowe. Trzeciorzędowe punkty końcowe obejmowały miary oceny skuteczności, takie jak stężenie elastazy 1 w kale oraz parametry wzrostu.

W tabeli 10 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 1 miesiąca do poniżej 24 miesięcy z dostępnymi wartościami początkowymi i z tygodnia 24.

Tabela 10. Wpływ iwakaftoru na parametry wzrostu u pacjentów w wieku od 1 miesiąca 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	41	0,00 (0,94)	0,07 [-1,93; 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [-0,54; 2,66]
Współczynnik z-score dla stosunku długości ciała i wieku	40	0,03 (1,11)	0,03 [-1,99; 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [-1,81; 3,38]
Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i długości ciała	40	0,07 (1,02)	0,14 [-1,72; 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [-2,04; 2,22]

W przypadku pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 24 miesięcy, spośród 24 pacjentów, u których stwierdzono niewydolność trzustki na początku badania (definiowaną jako stężenie elastazy 1 w kale <200 µg/g), u 14 występowały wartości stężenia elastazy 1 w kale powyżej 200 µg/g w tygodniu 24. W całej populacji w części B i części A/B mediana (min., maks.) wartości stężenia elastazy 1 w kale (µg/g) wynosiła 55,5 (7,5; 500,0) na początku badania. Mediana (min., maks.) bezwzględnej zmiany wartości stężenia elastazy 1 w kale od punktu początkowego (n = 40) do tygodnia 24. (n = 33) wynosiła 126,0 (-23,0, 423,5).

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w tabletkach 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 bramkowania bądź mutacją związaną z resztkową aktywnością CFTR w drugim allelu, n = 258), które trwały odpowiednio 24 (badanie 445-102), 4 (badanie 445-103) i 8 tygodni (badanie 445-104). Pacjenci ze wszystkich badań mogli przejść do długotrwałych badań otwartych z powtórным udziałem badanych stanowiących przedłużenie badania głównego (badanie 445-105 lub badanie 445-110).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z produktem zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w tabletkach u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z mutacjami *CFTR* innymi niż *F508del* wrażliwymi na produkt zawierający iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor wykazano w randomizowanym badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo (n = 307) oraz w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym (CFD-016; n = 422) oceniającym rzeczywiste wyniki kliniczne.

Dodatkowe informacje można znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor.

Dzieci i młodzież

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor

Parametry farmakokinetyczne i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (n = 66) oraz u pacjentów w wieku od 2 do poniżej 6 lat (n = 75) mających co najmniej jedną mutację *F508del* oceniano w dwóch trwających 24 tygodnie badaniach otwartych (odpowiednio badanie 445-106 i badanie 445-111). 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 w leczeniu mukowiscydozy (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 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ i 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. 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 tezakaftorem i eleksakaftorem zwiększenie wartości AUC było podobne (odpowiednio około 3-krotnie lub 2,5- do 4-krotnie). Dlatego iwakaftor, w monoterapii lub w schemacie skojarzonym zawierającym iwakaftor, tezakaftor 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ oraz 0,918 (0,750, 1,12) dla $C_{\max}$. Wpływ pokarmu na wchłanianie iwakaftoru jest podobny dla obu postaci produktu, tj. dla granulatu i tabletek.

Dystrybucja

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

Po podawaniu doustnym iwakaftoru w dawce 150 mg co 12 godzin po posiłku przez 7 dni u zdrowych ochotników średnia wartość ($\pm$ SD) pozornej objętości dystrybucji wynosiła 353 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, tezakaftor 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, tezakaftoru i 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 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 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] 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$), natomiast wartość $\text{AUC}_{0-\infty}$ zwiększa się w przybliżeniu 2-krotnie (średnia [$\pm$ SD] 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), 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 dawki 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 do 9 punktów) stwierdzano zwiększenie wartości AUC iwakaftoru o około 50% po podawaniu wielokrotnych dawek iwakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru przez 10 dni.

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, 10 do 15 punktów) na parametry farmakokinetyczne iwakaftoru lub w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem. 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 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 kompartmentowej, przedstawiono dla poszczególnych grup wiekowych w tabeli 11.

Tabela 11. Średnia (SD) ekspozycja na iwakaftor w poszczególnych grupach wiekowych

Grupa wiekowa	Dawka	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{0-12h, ss} (ng·h/ml)
od 1 miesiąca do poniżej 2 miesięcy (≥3 kg)*	13,4 mg co 24 godziny	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
od 2 miesięcy do poniżej 4 miesięcy (≥3 kg)*	13,4 mg co 12 godzin	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
od 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy (≥5 kg)*	25 mg co 12 godzin	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy (≥5 kg do <7 kg)‡	25 mg co 12 godzin	0,336	5,41
od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy (7 kg do <14 kg)	50 mg co 12 godzin	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (7 kg do <14 kg)	50 mg co 12 godzin	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
od 2 do 5 lat (<14 kg)	50 mg co 12 godzin	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
od 2 do 5 lat (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
od 6 do 11 lat [†] (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
od 6 do 11 lat [†] (≥25 kg)	150 mg co 12 godzin	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
od 12 do 17 lat	150 mg co 12 godzin	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Dorośli (≥18 lat)	150 mg co 12 godzin	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)
* W przypadku pacjentów w wieku od 1 do poniżej 6 miesięcy wiek ciążowy w momencie urodzenia wynosił ≥37 tygodni. † Ekspozycja u dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy została przewidziana na podstawie symulacji z zastosowaniem modelu farmakokinetycznego opartego o fizjologię wykorzystującego dane otrzymane w tej grupie wiekowej. ‡ 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.			

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
Kroscarmeloza 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).

Kalydeco 13,4 mg granulat w saszetce, Kalydeco 25 mg granulat w saszetce, Kalydeco 50 mg granulat w saszetce i Kalydeco 75 mg granulat w saszetce

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

Kalydeco 13,4 mg granulat w saszetce, Kalydeco 59,5 mg granulat w saszetce i Kalydeco 75 mg granulat w saszetce

Opakowanie zawierające 28 saszetek (4 pojedyncze torebki z 7 saszetkami w każdej z torebek)

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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
EU/1/12/782/008
EU/1/12/782/009
EU/1/12/782/010
EU/1/12/782/011

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 <https://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 Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Wielka Brytania

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.

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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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

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 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

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 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

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 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

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 TEKSTUROWE 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 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.

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 TEKSTUROWE NA SASZETKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 13,4 mg granulat w saszetce

ivacaftorum

Dla pacjentów w wieku od 1 do poniżej 2 miesięcy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka z granulem zawiera 13,4 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.

28 saszetek

4 pojedyncze torebki z 7 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kalydeco 13,4 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 13,4 mg granulat w saszetce
ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka z granulem zawiera 13,4 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.

7 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 wymieszaniu, tuż przed lub po zawierającym tłuszcze posiłku lub przekąsce.

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

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/010

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 13,4 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

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA SASZETKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kalydeco 13,4 mg granulat w saszetce

ivacaftorum

Dla pacjentów w wieku od 2 do poniżej 4 miesięcy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka z granulem zawiera 13,4 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/011

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kalydeco 13,4 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 13,4 mg granulat w saszetce
ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka z granulem zawiera 13,4 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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/011

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 13,4 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

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 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.

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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA SASZETKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kalydeco 59,5 mg granulat w saszetce
ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka z granulem zawiera 59,5 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.

28 saszetek

4 pojedyncze torebki z 7 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

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

Kalydeco 59,5 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 59,5 mg granulat w saszetce
ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka z granulem zawiera 59,5 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.

7 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 wymieszaniu, tuż przed lub po zawierającym tłuszcze posiłku lub przekąsce.

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

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/008

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 59,5 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

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA SASZETKI – OPAKOWANIE 28 SASZETEK****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.

28 saszetek

4 pojedyncze torebki z 7 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/009

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 – OPAKOWANIE 7 SASZETEK****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.

7 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 wymieszaniu, tuż przed lub po zawierającym tłuszcze posiłku lub przekąsce.

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

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/009

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 – OPAKOWANIE 28 SASZETEK

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

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

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 przez 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* genu *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 genu *CFTR*, która jest wrażliwa na lek Kalydeco podawany razem z produktem zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. 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,
 - zażółcenie skóry lub białej części oczu,
 - utrata apetytu,
 - nudności lub wymioty,
 - ciemne zabarwienie moczu.
- Lekarz będzie zlecał badania krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie leczenia, aby sprawdzić, jaki jest stan wątroby, szczególnie w pierwszym roku leczenia oraz u pacjentów, u których badania krwi wykazały w przeszłości dużą aktywność enzymów wątrobowych.
- U pacjentów przyjmujących lek Kalydeco, głównie w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem lub iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem, zgłaszano depresję (w tym myśli i zachowania samobójcze), zwykle występującą w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta przyjmującego ten lek wystąpi którykolwiek z następujących objawów: smutek lub zmiany nastroju, niepokój, uczucie dyskomfortu emocjonalnego lub myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie, które mogą być objawami depresji.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości problemy z nerkami.
- Jeśli u pacjenta występują dwie mutacje klasy I (mutacje, o których wiadomo, że nie wytwarzają białka CFTR), nie należy przyjmować leku Kalydeco, gdyż nie oczekuje się, że u pacjenta wystąpi odpowiedź na ten lek.
- Nie zaleca się stosowania leku Kalydeco 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 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 1 miesiąca, 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 2 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, itraconazol, 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 przeciwwzkrzepowe** (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 pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty w trakcie leczenia, 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.

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 obsługiwanie 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

Wiek, masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna
Lek Kalydeco w monoterapii		
6 lat i powyżej, ≥ 25 kg	Jedna tabletka leku Kalydeco 150 mg	Jedna tabletka leku Kalydeco 150 mg
Lek Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem		
6 lat do poniżej 12 lat, < 30 kg	Jedna tabletka zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru	Jedna tabletka leku Kalydeco 75 mg
6 lat do poniżej 12 lat, ≥ 30 kg	Jedna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletka leku Kalydeco 150 mg
12 lat i powyżej	Jedna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletka leku Kalydeco 150 mg
Lek Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem		
6 do poniżej 12 lat, < 30 kg	Dwie tabletki zawierające 37,5 mg iwakaftoru, 25 mg tezakaftoru i 50 mg eleksakaftoru	Jedna tabletka leku Kalydeco 75 mg
6 do poniżej 12 lat, ≥ 30 kg	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletka leku Kalydeco 150 mg
12 lat i powyżej	Dwie tabletki zawierające 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna tabletka 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 któregośkolwiek 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 połknąć 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

Depresja

Do objawów należą: smutek lub zmiany nastroju, niepokój, uczucie dyskomfortu emocjonalnego.

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 zatłany nos;
- ból głowy;
- zawroty głowy;
- biegunka;
- ból brzucha lub żołądka;
- zmiana rodzaju bakterii obecnych w ślinie 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;
- dzwonienie 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.

Niezbędnie 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.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- uszkodzenie wątroby;
- zwiększone stężenie bilirubiny (badanie krwi w celu oceny czynności wątroby).

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 tabletka powlekana zawiera 75 mg iwakaftoru.

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana 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 воск Carnauba.
- Tusz do nadruku na tabletkce: 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 75” 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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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
Northern Ireland
BT63 5UA
Wielka Brytania

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
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Τηφ/Σίμι/Τηλ/Ρυh:
+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 <https://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 13,4 mg granulat w saszetce
Kalydeco 25 mg granulat w saszetce
Kalydeco 50 mg granulat w saszetce
Kalydeco 59,5 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 przez błonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) – białka, które tworzy kanał na powierzchni komórki, umożliwiającą 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 jest wskazany:

- w monoterapii w leczeniu niemowląt i dzieci z mukowiscydozą w wieku 1 miesiąca i starszych oraz o masie ciała od 3 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*;
- w skojarzeniu z granulem zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, u pacjentów z mukowiscydozą w wieku od 2 do 6 lat z co najmniej jedną mutacją genu *CFTR*, która jest wrażliwa na lek Kalydeco podawany razem z produktem zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor. 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 podaniem leku Kalydeco dziecku

Kiedy nie podawać dziecku 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 (sam lub w skojarzeniu z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem) 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.
- U pacjentów przyjmujących lek Kalydeco, głównie w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem, zgłaszano depresję (w tym myśli i zachowania samobójcze), zwykle występującą w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta przyjmującego ten lek wystąpi którykolwiek z następujących objawów: smutek lub zmiany nastroju, niepokój, uczucie dyskomfortu emocjonalnego lub myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie, które mogą być objawami depresji.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u dziecka występują lub występowały w przeszłości problemy z nerkami.
- Jeśli u pacjenta występują dwie mutacje klasy I (mutacje, o których wiadomo, że nie wytwarzają białka CFTR), nie należy przyjmować leku Kalydeco, gdyż nie oczekuje się, że u pacjenta wystąpi odpowiedź na ten lek.
- Nie zaleca się stosowania leku Kalydeco u pacjentów będących biorcami przeszczepu.
- U niektórych dzieci i młodzieży obserwowano w czasie leczenia (w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem) przypadki nieprawidłowości dotyczących soczewki oka (zaćma) bez wpływu na widzenie. Lekarz może wykonać badania oczu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.
- Lek Kalydeco należy stosować tylko, jeśli dziecko ma jedną z mutacji genu *CFTR* wskazaną w punkcie 1 (Co to jest lek Kalydeco i w jakim celu się go stosuje).

Dzieci

Nie podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 1 miesiąca, ponieważ nie wiadomo, czy iwakaftor jest bezpieczny i skuteczny u tych dzieci.

Nie podawać tego leku w skojarzeniu z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem dzieciom w wieku poniżej 2 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 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 przeciwzakrzepowe** (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 leczenia, ponieważ mogą one zwiększać występowanie działań niepożądanych leku Kalydeco przez zwiększenie ilości iwakaftoru w organizmie dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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 zdecyduje o zaprzestaniu stosowania któregośkolwiek z nich.

W tabeli 1 przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania leku Kalydeco.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania

Wiek, masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna
Lek Kalydeco w monoterapii		
1 miesiąc do poniżej 2 miesięcy, ≥ 3 kg	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 13,4 mg granulatu	Bez dawki wieczornej
2 miesiące do poniżej 4 miesięcy, ≥ 3 kg	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 13,4 mg granulatu	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 13,4 mg granulatu
4 miesiące do poniżej 6 miesięcy, ≥ 5 kg	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 25 mg granulatu	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 25 mg granulatu
6 miesięcy i powyżej, ≥ 5 kg do < 7 kg	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 25 mg granulatu	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 25 mg granulatu
6 miesięcy i powyżej, ≥ 7 kg do < 14 kg	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 50 mg granulatu	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 50 mg granulatu
6 miesięcy i powyżej, ≥ 14 kg do < 25 kg	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 75 mg granulatu	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 75 mg granulatu
6 miesięcy i powyżej, ≥ 25 kg	Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta leku Kalydeco w postaci tabletek.	
Lek Kalydeco w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem		
2 lata do poniżej 6 lat, 10 kg do < 14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 60 mg iwakaftoru, 40 mg tezakaftoru i 80 mg eleksakaftoru	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 59,5 mg granulatu
2 lata do poniżej 6 lat, ≥ 14 kg	Jedna saszetka granulatu zawierająca 75 mg iwakaftoru, 50 mg tezakaftoru i 100 mg eleksakaftoru	Jedna saszetka leku Kalydeco zawierająca 75 mg granulatu

Poranną i wieczorną dawkę granulatu należy podawać dziecku w odstępie około 12 godzin.

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 1 do 6 miesięcy:** nie zaleca się stosowania.

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. Zgłaszano ją również u pacjentów przyjmujących lek Kalydeco — sam lub w skojarzeniu z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem.

U pacjentów przyjmujących lek Kalydeco w skojarzeniu 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);
- żółknięcie skóry lub białek oczu;
- utrata apetytu;
- nudności lub wymioty;
- ciemne zabarwienie moczu.

Depresja

Do objawów należą: smutek lub zmiany nastroju, niepokój, uczucie dyskomfortu emocjonalnego.

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 zatłoczony nos;
- ból głowy;
- zawroty głowy;
- biegunka;
- ból żołądka lub brzucha;
- zmiana rodzaju bakterii obecnych w ślinie 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);
- problemy z zatokami (nieprzepuszczalność 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)

- nieprzepuszczalność przewodu słuchowego;
- zapalenie piersi;
- powiększenie piersi u mężczyzn;
- zmiany lub ból w obrębie brodawki sutkowej;
- świszczący oddech;

- podwyższone ciśnienie krwi.

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- uszkodzenie wątroby;
- zwiększone stężenia bilirubiny (badanie krwi w celu oceny czynności wątroby).

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

Substancją czynną leku jest iwakaftor.

Kalydeco 13,4 mg granulat w saszetce:

Każda saszetka zawiera 13,4 mg iwakaftoru.

Kalydeco 25 mg granulat w saszetce:

Każda saszetka zawiera 25 mg iwakaftoru.

Kalydeco 50 mg granulat w saszetce:

Każda saszetka zawiera 50 mg iwakaftoru.

Kalydeco 59,5 mg granulat w saszetce:

Każda saszetka zawiera 59,5 mg iwakaftoru.

Kalydeco 75 mg granulat w saszetce:

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 13,4 mg granulat w saszetce to biały lub prawie biały granulat.

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 59,5 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.

Kalydeco 13,4 mg granulat w saszetce, Kalydeco 25 mg granulat w saszetce, Kalydeco 50 mg granulat w saszetce i Kalydeco 75 mg granulat w saszetce:

Wielkość opakowania 56 saszetek (4 pojedyncze torebki z 14 saszetkami w każdej z torebek)

Kalydeco 13,4 mg granulat w saszetce, Kalydeco 59,5 mg granulat w saszetce i Kalydeco 75 mg granulat w saszetce:

Wielkość opakowania 28 saszetek (4 pojedyncze torebki z 7 saszetkami w każdej z torebek)

Podmiot odpowiedzialny

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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
Northern Ireland
BT63 5UA
Wielka Brytania

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, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Τηλ/Σίμι/Τηλ/Ρυη:
+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 <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.