

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg iwakaftoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 162,7 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kalydeco wskazany jest w leczeniu mukowiscydozy (*ang.: Cystic Fibrosis, CF*) u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, z mutacją *G551D* genu *CFTR* (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Kalydeco powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować adekwatną i sprawdzoną metodę oznaczania genotypu, w celu potwierdzenia obecności mutacji *G551D* na co najmniej jednym allelu genu *CFTR*.

Dawkowanie

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku 6 lat i starsze

Zalecana dawka to 150 mg przyjmowane doustnie co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg).

Produkt Kalydeco należy przyjmować razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Posiłki lub przekąski zalecane w wytycznych dotyczących mukowiscydozy lub posiłki zalecane w standardowych wytycznych dotyczących żywienia zawierają odpowiednią ilość tłuszczów. Przykładowe posiłki zawierające tłuszcze, to te, które są przygotowane na maśle, oleju lub zawierają jajka, sery, orzechy, pełnotłuste mleko lub mięso. W trakcie leczenia produktem Kalydeco należy unikać pokarmów zawierających grejpfruty lub pomarańcze Seville (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Kalydeco u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki 150 mg raz na dobę. Brak doświadczenia w stosowaniu produktu Kalydeco u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Kalydeco u tych pacjentów, chyba że korzyści wynikające ze stosowania przewyższają ryzyko. W takim przypadku dawka początkowa powinna wynosić 150 mg co drugi dzień. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A

W przypadku skojarzonego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A (np.: ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna), produkt Kalydeco należy podawać w dawce 150 mg dwa razy w tygodniu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

W przypadku skojarzonego podawania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np.: flukonazol, erytromycyna), produkt Kalydeco należy podawać w dawce 150 mg raz na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Kalydeco u pacjentów w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości (np. pacjenci nie powinni żuć, przełamywać ani rozpuszczać tabletek).

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach 1 i 2 (patrz punkt 5.1) uczestniczyli jedynie pacjenci z CF z mutacją *G551D* na co najmniej jednym allele genu *CFTR*. Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z należną wartością FEV_1 (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa, *ang. forced expiratory volume exhaled in the first second*) wynoszącą poniżej 40% (4 pacjentów leczonych przez 96 tygodni i 8 pacjentów leczonych przez 48 tygodni). Maksymalny czas leczenia iwakaftorem wynosił 96 tygodni. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu w dłuższym okresie czasu nie są obecnie dostępne.

Pacjenci z CF bez mutacji *G551D* genu *CFTR*

Wyniki badania skuteczności pochodzące z badania klinicznego II fazy z udziałem pacjentów z CF 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). Nie przeprowadzono badań iwakaftoru w innych grupach pacjentów z CF. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Kalydeco u tych pacjentów.

Wpływ na próby czynnościowe wątroby

U pacjentów z CF umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz [aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)] występuje często. Ogólnie,

częstość występowania i obraz kliniczny zwiększonej aktywności aminotransferaz w badaniach klinicznych był podobny u pacjentów w grupie otrzymującej leczenie iwakaftorem oraz w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 4.8). W podgrupie pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz w wywiadzie zwiększoną aktywność AlAT i AspAT zgłaszano częściej w podgrupie pacjentów otrzymujących iwakaftor w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Z tego względu, przed rozpoczęciem stosowania iwakaftoru, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach, zaleca się przeprowadzenie oceny wyników prób czynnościowych wątroby. Pacjentów, u których wystąpiło niewyjaśnione zwiększenie aktywności aminotransferaz w trakcie leczenia należy poddać ścisłej obserwacji aż do normalizacji wyników. Należy rozważyć kwestię kontynuowania leczenia po indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka u pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując produkt Kalydeco u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Kalydeco u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane, chyba że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko związane z nadmierną ekspozycją. W takim przypadku, dawka początkowa powinna wynosić 150 mg produktu Kalydeco co drugi dzień (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci po przeszczepie narządu

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Iwakaftor jest substratem izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5. Produkty lecznicze, które hamują lub indukują aktywność CYP3A, mogą zmieniać farmakokinetykę iwakaftoru (patrz punkt 4.5). Iwakaftor jest słabym inhibitorem CYP3A i może on zmieniać farmakokinetykę produktów leczniczych metabolizowanych przez układ CYP3A. Badania *in vitro* wskazywały, że iwakaftor może hamować glikoproteinę P (P-gp) i CYP2C9. Dawkę produktu Kalydeco należy dostosować w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Ekspozycja na iwakaftor jest zmniejszona przy jednoczesnym stosowaniu induktorów CYP3A, co w rezultacie może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu Kalydeco (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Laktoza

Produkt Kalydeco zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Iwakaftor jest substratem CYP3A4 i CYP3A5. Jest on słabym inhibitorem CYP3A i potencjalnym inhibitorem P-gp oraz CYP2C9.

Produkty lecznicze wpływające na farmakokinetykę iwakaftoru:

Inhibitory CYP3A

Iwakaftor jest czułym substratem CYP3A. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, zwiększa ekspozycję na iwakaftor [mierzoną jako pole powierzchni pod krzywą (AUC)] 8,5-krotnie, a ekspozycję na hydroksymetylo-*iwakaftor* (M1) 1,7-krotnie. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna, zaleca się zmniejszenie dawki produktu Kalydeco do 150 mg dwa razy na tydzień.

Jednoczesne stosowanie z flukonazolem, inhibitorem CYP3A o średniej mocy, zwiększa ekspozycję na iwakaftor 3-krotnie, a ekspozycję na M1 1,9-krotnie. U pacjentów stosujących jednocześnie średniej mocy inhibitory CYP3A, takie jak flukonazol i erytromycyna, zaleca się zmniejszenie dawki produktu Kalydeco do 150 mg raz na dobę.

Jednoczesne stosowanie produktu Kalydeco z sokiem grejpfrutowym, który zawiera jeden lub więcej składników umiarkowanie hamujących CYP3A, może zwiększać ekspozycję na iwakaftor. W trakcie leczenia produktem Kalydeco należy unikać posiłków zawierających grejpfruty lub pomarańcze Seville.

Induktory CYP3A

Jednoczesne stosowanie iwakaftoru z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A, zmniejsza ekspozycję na iwakaftor (AUC) o 89%, a ekspozycję na M1 o 75%. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania iwakaftoru z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Jednoczesne stosowanie słabych do umiarkowanych induktorów CYP3A (np.: deksametazon, prednizon w dużych dawkach) może zmniejszać ekspozycję na iwakaftor i tym samym zmniejszać skuteczność produktu Kalydeco.

Produkty lecznicze, na których farmakokinetykę wpływa iwakaftor:

Substraty CYP3A, P-gp lub CYP2C9

Iwakaftor i jego metabolit M1 mogą potencjalnie hamować CYP3A i P-gp. Jednoczesne podawanie midazolamu (doustnie), czułego substratu CYP3A, zwiększało ekspozycję na midazolam 1,5-krotnie, co potwierdzałoby słabe działanie hamujące iwakaftoru na CYP3A. Podawanie produktu Kalydeco może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na produkty lecznicze będące substratami CYP3A i (lub) P-gp, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia ich działania leczniczego i reakcji niepożądanych. Należy zachować ostrożność oraz monitorować działania niepożądane związane z beznodiazepinami podczas jednoczesnego stosowania midazolamu, alprazolamu, diazepam lub triazolamu. Należy zachować ostrożność oraz monitorować stan pacjenta przy jednoczesnym stosowaniu digoksyny, cyklosporyny lub takrolimusu. Iwakaftor może hamować CYP2C9. Z tego względu w trakcie stosowania iwakaftoru z warfaryną zaleca się kontrolę znormalizowanego czasu protrombinowego (INR).

Inne zalecenia

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. Przypuszcza się, że iwakaftor nie wpływa na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Z tego względu nie ma konieczności dostosowania dawkowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania iwakaftoru z rozyglitazonem, substratem CYP2C8. Nie wykazano istotnego wpływu na ekspozycję na rozyglitazon. Z tego względu nie ma konieczności dostosowania dawkowania substratów CYP2C8, takich jak rozyglitazon.

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania iwakaftoru z dezypraminą, substratem CYP2D6. Nie wykazano istotnego wpływu na ekspozycję na dezypraminę. Z tego względu nie ma konieczności dostosowania dawkowania substratów CYP2D6, takich jak dezypramina.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich, właściwie kontrolowanych badań dotyczących stosowania produktu Kalydeco u kobiet w ciąży. Badania na szczurach i królikach dotyczące szkodliwego wpływu na rozwój płodu, przeprowadzone z zastosowaniem dawek dobowych do 5 razy większych od

dawki dobowej stosowanej u człowieka, nie wykazały żadnych dowodów toksycznego wpływu iwakaftoru na płód (patrz punkt 5.3). Ponieważ badania dotyczące wpływu na reprodukcję u zwierząt nie zawsze pozwalają przewidzieć reakcje u człowieka, produkt Kalydeco należy stosować w okresie ciąży jedynie w przypadku bezwzględnej konieczności.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy iwakaftor i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Wykazano, że iwakaftor przenika do mleka samic szczura w okresie laktacji. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Kalydeco w okresie karmienia piersią. Produkt Kalydeco należy stosować w okresie karmienia piersią jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Płodność

Iwakaftor zaburzał płodność i wpływał na wskaźniki reprodukcyjne samców i samic szczurów po zastosowaniu dawek 200 mg/kg/dobę (dawka odpowiednio około 5- i 6-krotnie większa od zalecanej maksymalnej dawki u człowieka, co określono na podstawie sumy powierzchni pod krzywą AUC dla iwakaftoru i jego metabolitów), podawanych przed zajściem w ciążę lub na początku ciąży (patrz punkt 5.3). Nie obserwowano wpływu na płodność i wskaźniki reprodukcyjne samców i samic po zastosowaniu dawek ≤ 100 mg/kg/dobę (dawka około 3-krotnie większa od zalecanej maksymalnej dawki u człowieka, co określono na podstawie sumy powierzchni pod krzywą AUC dla iwakaftoru i jego metabolitów).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów otrzymujących produkt Kalydeco zgłaszano występowanie zawrotów głowy, które mogły wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjentom, u których wystąpiły zawroty głowy należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do momentu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu Kalydeco ustalono na podstawie zebranych danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych fazy III z udziałem 109 pacjentów, którzy otrzymywali iwakaftor oraz 104 pacjentów, którzy otrzymywali placebo przez okres nie dłuższy niż 48 tygodni.

Według danych zebranych z kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy, do najczęściej występujących działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów otrzymujących iwakaftor należały: ból brzucha (15,6% w porównaniu do 12,5% w grupie placebo), biegunka (12,8% w porównaniu do 9,6% w grupie placebo), zawroty głowy (9,2% w porównaniu do 1,0% w grupie placebo), wysypka (12,8% w porównaniu do 6,7% w grupie placebo), reakcje ze strony górnych dróg oddechowych, w tym zakażenie górnych dróg oddechowych, niedrożność nosa, zaczerwienienie gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, niedrożność zatok oraz zapalenie jamy nosowo-gardłowej (63,3% w porównaniu do 50,0% w grupie placebo), ból głowy (23,9% w porównaniu do 16,3% w grupie placebo) oraz obecność bakterii w płwocinie (7,3% w porównaniu do 3,8% w grupie placebo). Jeden pacjent z grupy leczonej iwakaftorem zgłosił ciężkie działanie niepożądane: ból brzucha.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zidentyfikowane u pacjentów z mutacją *G551D* na co najmniej jednym allelu, w wieku 6 lat i starszych (dane zebrane z badań klinicznych III fazy), wymieniono w tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, z uwzględnieniem zalecanych terminów i częstości występowania. Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją częstości MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów w wieku lat 6 i starszych z mutacją G551D genu CFTR leczonych produktem Kalydeco

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane (zalecany termin) produktu Kalydeco N=109
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
	bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
	często	Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	Ból głowy
	często	Zawroty głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	często	Uczucie dyskomfortu w uchu
	często	Ból ucha
	często	Szumy w uszach
	często	Przekrwienie błony bębenkowej
	niezbyt często	Niedrożność przewodu słuchowego
	niezbyt często	Zaburzenia czynności układu przedsionkowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	Niedrożność nosa
	bardzo często	Ból jamy ustnej i gardła
	często	Zaczerwienienie gardła
	często	Obrzęk błony śluzowej zatok obocznych nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	Ból brzucha
	bardzo często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo często	Wysypka
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	Zapalenie piersi
	niezbyt często	Guzy piersi
	niezbyt często	Ginekomastia
	niezbyt często	Zaburzenia brodawek sutkowych
	niezbyt często	Ból brodawki sutkowej
Badania diagnostyczne	często	Bakterie w płwocinie

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W 48-tygodniowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wysypka występowała z częstością 12,8% u pacjentów leczonych produktem Kalydeco. Działania te opisywano jako łagodne do umiarkowanych. Żaden z przypadków nie był poważny i żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu wysypki.

Zaburzenia ucha i błędnika

W 48-tygodniowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo zaburzenia ucha i błędnika występowały z częstością 9,2% u pacjentów leczonych produktem Kalydeco. Większość z tych działań opisywano jako łagodne do umiarkowanych, jedno działanie związane z bólem ucha zostało opisane jako ciężkie. Żaden z przypadków nie był poważny i żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zaburzeń ucha i błędnika.

Zaburzenia układu nerwowego

Ból głowy

W 48-tygodniowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ból głowy występował z częstością 23,9% u pacjentów leczonych produktem Kalydeco. Działanie to opisywano jako łagodne do umiarkowanych. Żaden z przypadków nie był poważny i żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu bólu głowy.

Zawroty głowy

W 48-tygodniowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo zawroty głowy występowały z częstością 9,2% u pacjentów leczonych produktem Kalydeco. Działania te opisywano jako łagodne do umiarkowanych. Żaden z przypadków nie był poważny i żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zawrotów głowy.

Działania dotyczące górnych dróg oddechowych

W 48-tygodniowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo działania dotyczące górnych dróg oddechowych (zakażenia górnych dróg oddechowych, niedrożność nosa, zaczerwienienie gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok oraz zapalenie jamy nosowo-gardłowej) występowały z częstością 63,3% u pacjentów leczonych produktem Kalydeco. Większość z tych działań opisywano jako łagodne do umiarkowanych, jedno działanie związane z zakażeniem górnych dróg oddechowych oraz jedno działanie związane z niedrożnością nosa zostały opisane jako ciężkie. Żaden z przypadków nie był poważny i żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu działań dotyczących górnych dróg oddechowych.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych fazy IIb/III, w okresie do 48 tygodni, maksymalna aktywność aminotransferaz (AlAT lub AspAT) przekraczająca 8-, 5- lub 3-krotnie GGN występowała z częstością odpowiednio 1,8%, 2,7% i 6,3% u pacjentów otrzymujących produkt Kalydeco i 1,5%, 2,3% i 8,4% u pacjentów otrzymujących placebo. Trzech pacjentów - dwóch (1,5%) z grupy placebo i jeden (0,5%) z grupy otrzymującej produkt Kalydeco - przerwało leczenie i nie kontynuowało leczenia ze względu na zwiększoną aktywność aminotransferaz, w każdym z tych przypadków przekraczającą 8-krotnie GGN. U żadnego z pacjentów, którzy otrzymywali produkt Kalydeco nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferazy przekraczające 3-krotnie GGN w połączeniu ze zwiększeniem stężenia całkowitej bilirubiny przekraczającym 1,5-krotnie GGN. U pacjentów otrzymujących produkt Kalydeco zwiększona aktywność aminotransferaz nieprzekraczająca 5-krotnie GGN w większości przypadków ustępowała bez przerywania leczenia. Podawanie produktu Kalydeco przerwano u większości pacjentów z aktywnością aminotransferaz przekraczającą 5-krotnie GGN. W każdym przypadku, w którym przerwano leczenie ze względu na zwiększoną aktywność aminotransferaz, możliwe było ponowne rozpoczęcie podawania produktu Kalydeco (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W tabeli 2 wymienione zostały działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, z uwzględnieniem zalecanych terminów i częstości występowania, które występowały u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat leczonych produktem Kalydeco w dwóch 48-tygodniowych badaniach klinicznych fazy III u pacjentów z mukowiscydozą z mutacją *G551D*. Dane dotyczące bezpieczeństwa ograniczone są do danych zebranych od 23 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat oraz od 22 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat. Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją częstości MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane, które wystąpiły u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z mutacją G551D genu CFTR leczonych produktem Kalydeco

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości		Działania niepożądane produktu Kalydeco (zalecany termin)
	Od 6 do 11 lat N=23	Od 12 do 17 lat N=22	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	bardzo często	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej
	bardzo często	bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
	często	bardzo często	Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	bardzo często	Ból głowy
	nie obserwowano	bardzo często	Zawroty głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	często	często	Ból ucha
	często	nie obserwowano	Przekrwienie błony bębenkowej
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo często	bardzo często	Niedrożność nosa
	bardzo często	bardzo często	Ból jamy ustnej i gardła
	często	nie obserwowano	Zaczerwienienie gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	bardzo często	Ból brzucha
	bardzo często	nie obserwowano	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	bardzo często	Wysypka
Badania diagnostyczne	często	bardzo często	Bakterie w płwocinie

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Iwakaftor selektywnie wzmacnia działanie białka CFTR, tj. *in vitro* iwakaftor usprawnia bramkowanie kanału białkiem CFTR, zwiększając transport jonów chloru. Dokładny mechanizm wydłużenia przez iwakaftor aktywności bramkowania niektórych zmutowanych postaci białka CFTR nie został jednak dokładnie poznany.

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniach klinicznych (badania 1 i 2) z udziałem pacjentów z mutacją G551D na jednym allelu genu CFTR iwakaftor prowadził do szybkiego (15 dni), znacznego [średnia zmiana stężenia jonów chloru 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 chloru w pocie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W obu badaniach pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej co 12 godzin produkt Kalydeco w dawce 150 mg lub placebo, podawany razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze, przez 48 tygodni, jako leczenie dodatkowe do wcześniej przepisanych leków na CF (np. tobramycyna, dornaza alfa). Stosowanie inhalacji z soli hipertonicznej było niedozwolone.

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

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

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

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

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

Wyniki dla klinicznie istotnych drugorzędowych punktów końcowych przedstawione zostały w tabeli 3.

Tabela 3. Wpływ iwakaftoru na pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności w badaniach 1 i 2.

Punkt końcowy	Badanie 1		Badanie 2	
	Różnica dla zastosowanych terapii^a	Wartość p	Różnica dla zastosowanych terapii^a	Wartość p
Wartość średnia bezwzględnej zmiany punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R^b, w stosunku do początku badania (punkty)^c				
W 24. tygodniu	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
W 48. tygodniu	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Względne ryzyko nasilenia objawów ze strony układu oddechowego				
W 24. tygodniu	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
W 48. tygodniu	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Wartość średnia bezwzględnej zmiany masy ciała w stosunku do początku badania (kg)				
W 24. tygodniu	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
W 48. tygodniu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Wartość średnia bezwzględnej zmiany indeksu BMI (kg/m²), w stosunku do początku badania				
W 24. tygodniu	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
W 48. tygodniu	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Średnia wartość zmiany od początku badania wyrażona wskaźnikiem z-score				
Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku w 48 ^e . tygodniu	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
Współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku w 48 ^e . tygodniu	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

CI: przedział ufności; NA: nie analizowano ze względu na za małą częstość zdarzeń

^a Różnica dla zastosowanych terapii = efekt podawania iwakaftoru – efekt placebo

^b CFQ-R: poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (CF) stanowi właściwy dla choroby wskaźnik związanej ze stanem zdrowia jakości życia pacjenta z CF.

^c Dane z badania 1 otrzymano na podstawie połączonych danych z kwestionariuszy CFQ-R w wersji dla dorosłych/młodzieży oraz kwestionariuszy CFQ-R dla dzieci w wieku od 12 do 13 lat; dane z badania 2 otrzymano na podstawie danych z kwestionariuszy CFQ-R dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat.

^d U pacjentów w wieku poniżej 20 lat (wg. kryteriów kart rozwoju dzieci *CDC Growth Charts*).

Badanie 3: badanie z udziałem pacjentów z CF z mutacją *F508del* genu *CFTR*

Badanie 3 (część A) to 16-tygodniowe badanie kliniczne II fazy, z randomizacją w stosunku 4:1, przeprowadzone metodą grup równoległych z podwójnie ślepą próbą i z placebo w grupie kontrolnej, w którym iwakaftor podawano (150 mg co 12 godzin) 140 pacjentom z CF w wieku od 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 4: badanie otwarte stanowiące przedłużenie badań głównych

Badanie 4 to badanie otwarte w toku, stanowiące przedłużenie badań głównych, które ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego stosowania iwakaftoru w postaci doustnej (150 mg co 12 godzin) u pacjentów uczestniczących w badaniach 1 i 2. Wartość FEV_1 wyrażona jako procent wartości należnej, na początku badania 4 mieściła się w przedziale od 29,1% do 126,7%. Zezwolono na stosowanie inhalacji z soli hipertonicznej. Założona *a priori* analiza cząstkowa została przeprowadzona, gdy w ramach badania 4 wszyscy pacjenci z badania 1 otrzymywali iwakaftor przez 48 tygodni, a wszyscy pacjenci z badania 2 przez 24 tygodnie.

U pacjentów, którzy w badaniu 1 otrzymywali placebo, podawanie iwakaftoru przez 48 tygodni w badaniu 4 (63 pacjentów) prowadziło do uzyskania wyższej wartości średniej bezwzględnej zmiany FEV_1 wyrażonej jako procent wartości należnej, która w 48. tygodniu wyniosła 9,4 punktów procentowych. Jest to wartość zbliżona do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących iwakaftor w badaniu 1 z placebo w grupie kontrolnej. U pacjentów leczonych iwakaftorem w badaniu 1, leczenie iwakaftorem przez 48 tygodni w badaniu 4 (73 pacjentów) skutkowało uzyskaniem średniej bezwzględnej wartości zmiany wyrażonej jako procent wartości należnej FEV_1 , od początku badania 1 do 96. tygodnia, wynoszącej 9,5 punktów procentowych. Wartość ta była podobna do obserwowanej w 48. tygodniu (9,4 punktów procentowych) w badaniu 1.

U pacjentów otrzymujących placebo w badaniu 2 podawanie iwakaftoru przez 24 tygodnie w badaniu 4 (22 pacjentów) prowadziło do uzyskania wyższej wartości średniej bezwzględnej zmiany FEV_1 wyrażonej jako procent wartości należnej, która w 24. tygodniu wyniosła 8,1 punktów procentowych. Jest to wartość zbliżona do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących iwakaftor z badania 2 z placebo w grupie kontrolnej. U pacjentów leczonych iwakaftorem w badaniu 2 (26 pacjentów), leczenie iwakaftorem przez 24 tygodnie w badaniu 4 skutkowało uzyskaniem średniej bezwzględnej wartości zmiany procentowej FEV_1 , od początku badania 2 do 72. tygodnia, wynoszącej 10,1 punktów procentowych. Wartość ta była podobna do obserwowanej w 48. tygodniu (10,2 punktów procentowych) w badaniu 2.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru u zdrowych dorosłych ochotników i u pacjentów z CF są podobne. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 150 mg zdrowym ochotnikom po spożyciu posiłku średnie ($\pm$ SD) wartości AUC i C_{max} wynosiły odpowiednio 10 600 (5 260) $ng \cdot godz./ml$ i 768 (233) ng/ml .

Po podaniu dawek co 12 godzin iwakaftor osiągał w surowicy stężenie w stanie stacjonarnym w ciągu 3 do 5 dni, ze współczynnikiem kumulacji od 2,2 do 2,9.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek wielokrotnych narażenie na iwakaftor zazwyczaj zwiększało się wraz ze wzrostem podawanej dawki w zakresie od 25 mg co 12 godzin do 450 mg co 12 godzin. Ekspozycja na iwakaftor zwiększa się około 2- do 4-krotnie, jeżeli iwakaftor podawany jest razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Z tego względu iwakaftor należy zażywać razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Mediana (zakres) wartości t_{max} po spożyciu posiłku wynosi około 4,0 (3,0; 6,0) godziny.

Dystrybucja

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

Pozorna objętość dystrybucji iwakaftoru po podaniu pojedynczej dawki 275 mg po spożyciu posiłku była podobna u zdrowych ochotników i u pacjentów z CF. Po podaniu doustnym dawki 150 mg co 12 godzin przez 7 dni u zdrowych ochotników po spożyciu posiłku średnia wartość ($\pm$ SD) pozornej objętości dystrybucji wynosiła 353 (122) l.

Metabolizm

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

Eliminacja

Po podaniu doustnym większość dawki iwakaftoru (87,8%) eliminowana jest z kałem po uprzedniej biotransformacji. Główne metabolity M1 i M6 stanowią około 65% całkowitej dawki eliminowanej, z której 22% stanowi M1, a 43% M6. W nieznacznym stopniu iwakaftor wydalan 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 CF. Średni ($\pm$ SD) pozorny klirens po podaniu dawki 150 mg wynosił 17,3 (8,4) l/godz u zdrowych osób po spożyciu posiłku.

Proporcjonalna zależność od dawki i czasu

Farmakokinetyka iwakaftoru jest zwykle liniowa w odniesieniu do czasu i dawki w zakresie dawek od 25 mg do 250 mg.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Analiza PK/PD w populacji na podstawie danych zebranych z badań fazy IIa i III u pacjentów z mutacją *G551D*, wykazała związek pomiędzy FEV_1 a ekspozycją na iwakaftor w modelu E_{max} z wartością EC_{50} wynoszącą 45 ng/ml i odpowiednio wartością EC_{90} wynoszącą 405 ng/ml. Z tego względu za kluczowy parametr farmakokinetyczny dla oceny skuteczności leczenia przyjęto medianę wartości C_{min} przy EC_{90} .

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg iwakaftoru u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7-9 punktów), stężenie C_{max} iwakaftoru było podobne (średnia ($\pm$ SD) 735 (331) ng/ml), natomiast wartość $AUC_{0-\infty}$ zwiększa się w przybliżeniu dwukrotnie (średnia ($\pm$ SD) 16800 (6140) ng*godz./ml), w porównaniu do osób zdrowych z takiej samej grupy demograficznej. Symulacje mające na celu prognozę ekspozycji na iwakaftor w stanie stacjonarnym wykazały, że w przypadku zmniejszenia dawkowania ze 150 mg co 12 godzin do 150 mg raz na dobę, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości C_{min} w stanie stacjonarnym są porównywalne z wartościami otrzymanymi u pacjentów z CF przyjmujących dawkę 150 mg co 12 godzin. Z tego względu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie mniejszej dawki 150 mg raz na dobę. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ łagodnych zaburzeń czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha, 5-6 punktów) na parametry farmakokinetyczne iwakaftoru, należy się jednak spodziewać, że wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ będzie mniej niż dwukrotny. Z tego względu nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, 10 – 15 punktów), niemniej przypuszcza się, że ekspozycja może być większa niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Kalydeco u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem. W takim przypadku, dawka początkowa powinna

wynosić 150 mg co drugi dzień. Odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami należy modyfikować w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji na produkt leczniczy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę iwakaftoru u osób z zaburzeniami czynności nerek. W badaniu oceniającym farmakokinetykę u człowieka iwakaftor i jego metabolity jedynie w minimalnym stopniu usuwane były z moczem (jedynie 6,6% całkowitej radioaktywności odzyskano z moczu). Ilość iwakaftoru wydalanego z moczem w postaci niezmienionej była pomijalna (mniej niż 0,01% po podaniu doustnym pojedynczej dawki 500 mg). Z tego względu 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).

Dzieci i młodzież

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, wchłanianie u dzieci (2,99 h dla wchłaniania rzędu zerowego oraz stała wchłaniania (k_a) $0,546 \text{ h}^{-1}$) nie różni się od obserwowanego u dorosłych. Należy klirens całkowity był jednak mniejszy u dzieci (np. 10 l/h u chłopca o masie ciała 20 kg) niż u dorosłych (np. 18,9 l/h u mężczyzny o masie ciała 70 kg), co skutkowało większą ekspozycją (AUC) u dzieci niż u dorosłych.

Na podstawie wartości ekspozycji określonych na podstawie danych pochodzących z obserwacji w badaniach II i III fazy, podawanie iwakaftoru w dawce 150 mg co 12 godzin skutkowało medianą i średnią (SD) stężenia $C_{\min}$ wynoszącymi odpowiednio 752 i 1180 (854) ng/ml u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, 492 i 556 (356) ng/ml u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat oraz 690 i 774 (468) ng/ml u pacjentów dorosłych. Odpowiadające im wartości (mediana i średnia) ekspozycji (AUC) wynosiły 16560 i 18200 (6547) ng/ml·h u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, 8122 i 8536 (3064) ng/ml·h u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat oraz 8770 i 9508 (3763) ng/ml·h u pacjentów dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych iwakaftoru nie uczestniczyli pacjenci w wieku 65 lat i starsi. W tego względu nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iwakaftoru u pacjentów w podeszłym wieku.

Płeć

Wpływ płci pacjenta na farmakokinetykę iwakaftoru oceniano na podstawie danych dotyczących farmakokinetyki populacyjnej, pochodzących z badań klinicznych iwakaftoru. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania ze względu na płeć pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

Iwakaftor powodował zależne od stężenia hamowanie przepływu prądu jonowego przez kanał hERG (kanał potasowy przewodzący prąd I_{Kr}), z wartością IC_{15} wynoszącą $5,5 \mu\text{M}$, co jest porównywalne z wartością $C_{\max}$ ($5,0 \mu\text{M}$) dla iwakaftoru osiąganą w trakcie podawania dawek leczniczych. Jednakże, nie zaobserwowano zależnego od iwakaftoru wydłużenia odstępu QT w badaniu na psach z wykorzystaniem telemetrii po podaniu pojedynczych dawek do 60 mg/kg oraz z wykorzystaniem pomiarów EKG w trakcie wielokrotnego podawania dawek do 60 mg/kg/dobę przez okres do 1 roku (wartość $C_{\max}$ po 365 dniach = 36,2 do 47,6 μM). Iwakaftor powodował zależne od dawki, ale przemijające podwyższenie parametrów ciśnienia krwi u psów, po doustnym podaniu pojedynczych dawek do 60 mg/kg mc.

Iwakaftor nie wykazywał działania szkodliwego na układ rozrodczy samców i samic szczura po zastosowaniu dawek odpowiednio 200 i 100 mg/kg mc./dobę. U samic, podawanie większych dawek

więzało się ze zmniejszeniem ogólnego wskaźnika płodności, zmniejszeniem liczby ciąży, liczby produkowanych ciałek żółtych i miejsc implantacji, jak również ze zmianami w cyklu rujowym. U samców obserwowano niewielki spadek masy pęcherzyków nasiennych.

Iwakaftor nie wykazywał właściwości teratogennych po podaniu doustnym ciężarnym szczurom i królikom w okresie organogenezy płodu, w dawkach, których efektem było narażenie przekraczające odpowiednio około 6- i 12-krotnie ekspozycję u człowieka po zastosowaniu dawki leczniczej. Po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic szczurów iwakaftor powodował zmniejszenie masy płodu, zwiększał częstość występowania zespołu żebra szyjnego, niedorozwoju żeber, faliści żeber i nieprawidłowości budowy mostka, w tym fuzje. Znaczenie tych obserwacji dla człowieka nie jest znane.

Iwakaftor nie powodował wad rozwojowych u potomstwa ciężarnych samic szczurów, którym lek podawano doustnie w dawkach 100 mg/kg mc./dobę w okresie ciąży, w trakcie porodu, aż do odstawienia od mleka matki. Podawanie większych dawek prowadziło do zmniejszenia przeżywalności o 92% i laktacji o 98%, jak również do zmniejszenia masy ciała młodych.

U młodych szczurów, którym od 7. do 35. dnia po urodzeniu podawano dawki 10mg/kg/dobę i większe (0,12-krotnie przekraczającą zalecaną dawkę maksymalną u ludzi w oparciu o ogólnoustrojową ekspozycję na iwakaftor i jego metabolity), obserwowano przypadki wystąpienia zaćmy.

Powyższe przypadki nie były obserwowane u płodów pochodzących od samic szczurów leczonych od 7. do 17. dnia ciąży, u młodych szczurów narażonych w pewnym stopniu poprzez spożywanie mleka do 20. dnia po urodzeniu, oraz u 7-tygodniowych szczurów lub u 4- do 5-miesięcznych psów. Potencjalne znaczenie tych obserwacji u ludzi nie jest znane.

Dwuletnie badania prowadzone na myszach i szczurach, mające na celu ocenę właściwości rakotwórczych iwakaftoru wykazały, że iwakaftor nie był rakotwórczy u żadnego z gatunków. Stężenie iwakaftoru w surowicy myszy po podaniu niepowodujących rakotwórczości dawek (największa badana dawka to 200 mg/kg mc./dobę), było w przybliżeniu 4- do 7-krotnie większe, niż stężenie w surowicy zmierzone u ludzi w trakcie leczenia iwakaftorem. Stężenie iwakaftoru w surowicy szczurów po podaniu niepowodujących rakotwórczości dawek (największa badana dawka to 50 mg/kg mc./dobę) było w przybliżeniu 17- do 31-krotnie większe niż stężenie w surowicy zmierzone u ludzi w trakcie leczenia iwakaftorem.

Iwakaftor nie wykazywał genotoksyczności w standardowych badaniach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Octano-bursztynian hypromelozy
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Indygotyna, lak aluminiowy (E132)

Wosk Carnauba

Tusz do nadruku na tabletce

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy

Amonu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki Kalydeco pakowane są w blistry z folii termoformowalnej (polichlorotrifluoroetylen (PCTFE)), lub w butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym foliowym zamknięciem zgrzewanym indukcyjnie oraz z sitem molekularnym służącym jako pochłaniacz wilgoci.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- Blister zawierający 56 tabletek powlekanych
- Butelka zawierająca 56 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited

Cardinal Point

Park Road

Rickmansworth

Herts WD3 1RE

Wielka Brytania

Tel: +44 (0) 1923 437672

Faks: +44 (0) 1923 432870

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/001-002

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

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

Opis	Termin
Wnioskodawca jest zobowiązany przeprowadzić 5-letnie, długoterminowe, obserwacyjne badanie kliniczne dotyczące iwakaftoru u pacjentów z mukowiscydozą z uwzględnieniem mikrobiologicznych i klinicznych (np. zaostrzenie objawów) punktów końcowych, zgodnie z protokołem uzgodnionym z CHMP. Wnioskodawca jest zobowiązany do składania corocznych międzyokresowych sprawozdań oraz do złożenia końcowego raportu z badania do grudnia 2017.	grudzień 2017
Wnioskodawca jest zobowiązany do złożenia, do grudnia 2015, końcowego raportu z biegnącego badania VX08-770-105 oceniającego długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów z mukowiscydozą. Wnioskodawca jest zobowiązany do składania corocznych międzyokresowych sprawozdań wraz z okresowymi raportami o bezpieczeństwie (PSUR).	grudzień 2015
Jakość substancji czynnej jest zapewniona, gdy wytwarzana ona jest w normalnych zakresach operacyjnych (NORs, ang. Normal Operating Ranges) przestrzeni projektowej jaką zdefiniowano w module 3.2.S dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W celu weryfikacji, że przestrzeń projektowa jest odpowiednia do skali handlowej, należy złożyć, do grudnia 2012, protokół weryfikacyjny.	grudzień 2012

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE NA BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA(I) 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**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited
Cardinal Point
Park Road
Rickmansworth
Herts WD3 1RE
Wielka Brytania
Tel: +44 (0) 1923 437672
Faks: +44 (0)1923 432870

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/001-002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kalydeco 150 mg tabletki
iwakaftor

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited

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
iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA(I) 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**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited
Cardinal Point
Park Road
Rickmansworth
Herts WD3 1RE
Wielka Brytania
Tel: +44 (0) 1923 437672
Faks: +44 (0)1923 432870

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/001-002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane
iwakaftor

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA(I) 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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited
Cardinal Point
Park Road
Rickmansworth
Herts WD3 1RE
Wielka Brytania
Tel: +44 (0) 1923 437672
Faks: +44 (0)1923 432870

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/782/001-002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kalydeco 150 mg tabletki powlekane iwakaftor

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.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- 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 wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

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.

Lek Kalydeco przeznaczony jest do długotrwałego leczenia mukowiscydozy (CF) u pacjentów w wieku 6 lat i powyżej, z mutacją *G551D* genu *CFTR*.

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 (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli u pacjenta stwierdzono chorobę wątroby lub nerek, ponieważ konieczne może być dostosowanie dawki leku Kalydeco przez lekarza.

U niektórych osób otrzymujących lek Kalydeco obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby we krwi. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta wystąpił którykolwiek z podanych objawów, mogących świadczyć o problemach z wątrobą:

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

Lekarz będzie zlecał wykonanie badań krwi, aby sprawdzić, jaki jest stan wątroby w trakcie zażywania leku Kalydeco, szczególnie w pierwszym roku leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie wiadomo, czy lek Kalydeco jest bezpieczny i skuteczny u dzieci w wieku poniżej 6 lat.
W związku z tym lek Kalydeco nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Inne leki i Kalydeco

Lek Kalydeco może wchodzić w interakcje z innymi lekami. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, w tym o lekach stosowanych bez recepty, takich jak roślinne suplementy diety.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych leków:

Leki przeciwgrzybicze (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych):

ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol, flukonazol

Antybiotyki (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych):

telitromycyna, klarytromycyna, erytromycyna, ryfampicyna, ryfabutyna

Leki przeciwdrgawkowe (stosowane w leczeniu napadów padaczkowych):

fenobarbital, karbamazepina, fenytoina

Leki roślinne:

Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

Benzodiazepiny (stosowane w leczeniu lęków, bezsenności, nadmiernego pobudzenia itp.):

midazolam, alprazolam, diazepam, triazolam

Leki immunosupresyjne (stosowane po przeszczepieniu narządu):

cyklosporyna, takrolimus

Glikozydy nasercowe (stosowane w leczeniu łagodnej lub umiarkowanej postaci zastoinowej niewydolności serca i zaburzeń rytmu serca, zwanego migotaniem przedsionków)

digoksyna

Leki przeciwzakrzepowe (stosowane w zapobieganiu tworzenia lub powiększania się zakrzepów we krwi i naczyniach krwionośnych):

warfaryna

Lek Kalydeco z jedzeniem i piciem

Należy unikać pokarmów zawierających grejpfruty lub pomarańcze Seville w trakcie stosowania leku Kalydeco, ponieważ mogą one zwiększać ilość leku Kalydeco w organizmie.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Lekarz pomoże zdecydować, co jest najlepsze dla pacjentki i jej dziecka.

Nie wiadomo, czy lek Kalydeco przenika do mleka kobiecego. Jeżeli pacjentka planuje karmić piersią, przed zażyciem leku Kalydeco należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów otrzymujących lek Kalydeco zgłaszano występowanie zawrotów głowy, które mogły wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli u pacjenta wystąpią zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

Lek Kalydeco zawiera laktozę

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

3. Jak przyjmować lek Kalydeco

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

Zalecana dawka u pacjentów w wieku 6 lat i starszych to jedna tabletka 150 mg co 12 godzin (w sumie 2 tabletki (300 mg) na dobę). Jeżeli u pacjenta występują problemy z wątrobą, lekarz może zmniejszyć dawkę do 1 tabletki (150 mg) na dobę, ponieważ wątroba nie usuwa leku Kalydeco tak szybko, jak u innych osób, które nie mają umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby.

Należy przyjmować doustnie 1 tabletkę (150 mg) leku Kalydeco co 12 godzin, razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Posiłki lub przekąski zalecane w wytycznych dotyczących mukowiscydozy lub posiłki zalecane w standardowych wytycznych dotyczących żywienia zawierają odpowiednią ilość tłuszczów. Przykładowe posiłki zawierające tłuszcze, to te, które są przygotowane na maśle lub oleju, lub zawierają jajka, sery, orzechy, pełne mleko lub mięso. Przyjmowanie leku Kalydeco z posiłkiem zawierającym tłuszcze ma znaczenie dla osiągnięcia odpowiedniego stężenia leku w organizmie.

Pacjenci lub ich opiekunowie mogą użyć nożyczek () w celu podzielenia blistra.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Kalydeco

U pacjenta mogą wystąpić działania niepożądane, w tym te wymienione 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 tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Kalydeco

Należy powiedzieć lekarzowi. 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 spowodowane stosowaniem iwakافتoru występowały niezbyt często (u mniej niż 1 osoby na 100) i obejmowały ból brzucha.

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

- zakażenie górnych dróg oddechowych (popularnie nazywane przeziębieniem), w tym ból gardła i zatłany nos;
- ból głowy;
- ból brzucha;
- biegunka;
- wysypka.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 lub mniej niż 1 osoby na 10):

- zatłkane zatłki;
- katar;
- zawroty głowy;
- zmiany rodzaju bakterii obecnych w śluzie u pacjenta;
- ból ucha;
- dzwonienie w uszach;
- zaczerwienienie wewnątrz ucha.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 lub mniej niż 1 osoby na 100):

- niedrożność przewodu słuchowego;
- zapalenie piersi;
- guzy w piersiach;
- powiększenie piersi;
- zmiany lub ból w obrębie sutka.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Kalydeco

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kalydeco

- Substancją czynną leku jest iwakaftor. Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg iwakaftoru.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, octano-bursztynian hypromelozy, kroskarmeloza sodowa, sodu laurylosiarczan, krzemionka koloidalna i magnezu stearynian.
 - Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, makrogol, talk, indygotyna, lak aluminiowy i воск Carnauba.
 - Tusz do nadruku na tabletki: szelak, żelaza tlenek czarny, glikol propylenowy i amonu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Kalydeco i co zawiera opakowanie

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

Dostępne są następujące wielkości opakowań leku Kalydeco:

- Blistry zawierające 56 tabletek powlekanych
- Butelka zawierająca 56 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Vertex Pharmaceuticals (U.K.) Limited
Cardinal Point
Park Road
Rickmansworth
Herts WD3 1RE
Wielka Brytania
Tel: +44 (0) 1923 437672
Faks: +44 (0) 1923 432870

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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