

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ivacaftor Ranbaxy, 150 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg iwakaftoru.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*

Każda tabletki powlekana zawiera 141 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Jasnoniebieska tabletki powlekana w kształcie kapsułki o wymiarach 16,5 mm x 8,4 mm z nadrukiem „RM67” na jednej stronie i gładka na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ivacaftor Ranbaxy w postaci tabletek wskazany jest 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 mukowiscydowego przezłonowego 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).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### Dawkowanie

*Produkt leczniczy Ivacaftor Ranbaxy w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej.*

Zalecana dawka to 150 mg przyjmowane doustnie co 12 godzin (całkowita dawka dobową 300 mg) z posiłkiem zawierającym tłuszcze (patrz „Sposób podawania”).

*Pominięcie dawki*

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

#### *Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A*

W przypadku skojarzonego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A, dawkę produktu leczniczego Ivacaftor Ranbaxy należy zmniejszyć do 150 mg dwa razy w tygodniu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

#### 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 ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) zalecane jest zmniejszenie dawki do 150 mg na dobę. Brak doświadczenia w stosowaniu iwakaftoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie zaleca się stosowania iwakaftoru u tych pacjentów, chyba że korzyści wynikające ze stosowania przewyższają ryzyko. W tym przypadku dawka początkowa to jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru co drugi dzień. Odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami należy modyfikować w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji (punkty 4.4 i 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwakaftoru w monoterapii u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca życia lub u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy życia urodzonych przedwcześnie (poniżej 37 tygodnia ciąży). 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 połyknięciem ponieważ obecnie nie ma danych klinicznych potwierdzających inne sposoby

podawania.

Tabletki zawierające iwakaftor 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*, *G970R* lub z 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<sub>1</sub> (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<sub>1</sub> 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).

#### Zwiększenie aktywności aminotransferaz i uszkodzenie wątroby

U pacjentów z mukowiscydozą umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) występuje często. U niektórych pacjentów leczonych iwakaftorem obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. U wszystkich pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze przeprowadzanie prób czynnościowych wątroby. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT  $> 5 \times$  GGN [górną granicę normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT  $> 3 \times$  GGN przy stężeniu bilirubiny  $> 2 \times$  GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i bardzo dokładnie kontrolować 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

Stosowanie iwakaftoru u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań iwakaftoru u pacjentów z mukowiscydozą po 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

##### *Induktory CYP3A*

Ekspozycja na iwakaftor może zmniejszyć się znacząco 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 zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę iwakaftoru (patrz punkty 4.2 i 4.5).

#### Dzieci i młodzież

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki/zaćmy bez wpływu na ostrość widzenia u dzieci 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, 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. 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 lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Iwakaftor jest substratem CYP3A4 i CYP3A5. Jest on słabym inhibitorem CYP3A, P-gp i potencjalnym inhibitorem CYP2C9. W badaniach *in vitro* wykazano, że iwakaftor nie jest substratem 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 (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.4).

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

### *Inhibitory CYP3A*

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

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

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

### *Możliwość interakcji iwakaftoru z transporterami*

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

### *Cyprofloksacyna*

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

### Produkty lecznicze, na które wpływa iwakaftor

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

### *Substraty CYP2C9*

Iwakaftor może hamować CYP2C9. Z tego względu w trakcie stosowania 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), wrażliwego substratu CYP3A, zwiększało ekspozycję na midazolam 1,5-krotnie, co potwierdzałoby słabe działanie hamujące iwakaftoru na CYP3A. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki substratów CYP3A, takich jak midazolam, alprazolam, diazepam lub triazolam, gdy są one jednocześnie stosowane z iwakaftorem.

## *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%).

Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: ból brzucha oraz zwiększona aktywność aminotransferaz u pacjentów otrzymujących iwakaftor (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

**Tabela 1: Działania niepożądane**

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

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zwiększona aktywność aminotransferaz*

W 48-tygodniowych badaniach klinicznych 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  $>3 \times$  GGN wynosiły odpowiednio 3,7%, 3,7% oraz 8,3% w grupie pacjentów otrzymujących iwakaftor oraz 1,0%, 1,9% oraz 8,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Dwóch pacjentów, jeden z grupy placebo oraz jeden otrzymujący iwakaftor, trwale przerwało leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz, w obu przypadkach  $>8 \times$  GGN. U żadnego z pacjentów otrzymujących iwakaftor nie stwierdzono zwiększenia aktywności aminotransferaz  $>3 \times$  GGN związanego ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej  $>1,5 \times$  GGN. U pacjentów otrzymujących iwakaftor, w większości przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz do 5-krotnej wartości GGN, zmiany ustępowały samoistnie, bez konieczności przerwania leczenia. Podawanie iwakaftoru było przerywane u większości pacjentów, u których zwiększenie aktywności aminotransferaz było większe niż 5-krotna wartość GGN. We wszystkich przypadkach przerwania podawania ze względu na zwiększoną aktywność aminotransferaz, a następnie wznowienia leczenia, z powodzeniem powrócono do podawania iwakaftoru (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki przerwania leczenia z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4).

## 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 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 2. 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 wskazujące na 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 2. Zwiększenie aktywności aminotransferaz u pacjentów w wieku od 1 miesiąca do <12 lat leczonych iwakaftorem w monoterapii**

| Grupa wiekowa      | liczba | % pacjentów<br>>3 × GGN | % pacjentów<br>>5 × GGN | % pacjentów<br>>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)                |

#### 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49 21 301, fax: 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

#### 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.

## 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 FEV<sub>1</sub> była  $\geq 40\%$  wartości należnej.

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

W badaniu 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 FEV<sub>1</sub> wynosiła 63,6% wartości należnej (zakres od 31,6% do 98,2%), a średni wiek wynosił 26 lat (zakres: od 12 do 53 lat).

W badaniu 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> wynosiła mniej niż 70% wartości należnej na początku badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności w obydwu badaniach była wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV<sub>1</sub> 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) FEV<sub>1</sub> 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) FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> (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 FEV<sub>1</sub> 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) FEV<sub>1</sub> 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) FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> powyżej 90% w badaniu 770-103.

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

**Tabela 3. Wpływ iwakaftoru na pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności w badaniach 770-102 i 770-103**

|                                                                                                                                                                                               | Badanie 770-102                                            |           | Badanie 770-103                                            |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                                                                                                                                                               | Różnica dla zastosowanych terapii <sup>a</sup><br>(95% CI) | Wartość p | Różnica dla zastosowanych terapii <sup>a</sup><br>(95% CI) | Wartość p |
| Punkt końcowy                                                                                                                                                                                 |                                                            |           |                                                            |           |
| <b>Wartość średnia bezwzględnej zmiany punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R<sup>b</sup>, w stosunku do początku badania (punkty)<sup>c</sup></b> |                                                            |           |                                                            |           |
| W 24. tygodniu                                                                                                                                                                                | 8,1<br>(4,7; 11,4)                                         | <0,0001   | 6,1<br>(-1,4; 13,5)                                        | 0,1092    |
| W 48. tygodniu                                                                                                                                                                                | 8,6<br>(5,3; 11,9)                                         | <0,0001   | 5,1<br>(-1,6; 11,8)                                        | 0,1354    |
| <b>Względne ryzyko nasilenia objawów ze strony układu oddechowego</b>                                                                                                                         |                                                            |           |                                                            |           |
| W 24. tygodniu                                                                                                                                                                                | 0,40 <sup>d</sup>                                          | 0,0016    | NA                                                         | NA        |
| W 48. tygodniu                                                                                                                                                                                | 0,46 <sup>d</sup>                                          | 0,0012    | NA                                                         | NA        |
| <b>Wartość średnia bezwzględnej zmiany masy ciała w stosunku do początku badania (kg)</b>                                                                                                     |                                                            |           |                                                            |           |
| W 24. tygodniu                                                                                                                                                                                | 2,8<br>(1,8; 3,7)                                          | <0,0001   | 1,9<br>(0,9; 2,9)                                          | 0,0004    |
| W 48. tygodniu                                                                                                                                                                                | 2,7<br>(1,3; 4,1)                                          | 0,0001    | 2,8<br>(1,3; 4,2)                                          | 0,0002    |
| <b>Wartość średnia bezwzględnej zmiany indeksu BMI (kg/m<sup>2</sup>) w stosunku do początku badania</b>                                                                                      |                                                            |           |                                                            |           |
| W 24. tygodniu                                                                                                                                                                                | 0,94<br>(0,62; 1,26)                                       | <0,0001   | 0,81<br>(0,34; 1,28)                                       | 0,0008    |
| W 48. tygodniu                                                                                                                                                                                | 0,93<br>(0,48; 1,38)                                       | <0,0001   | 1,09<br>(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. <sup>e</sup> tygodniu | 0,33<br>(0,04; 0,62)  | 0,0260 | 0,39<br>(0,24; 0,53) | <0,0001 |
| Współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku w 48. <sup>e</sup> tygodniu        | 0,33<br>(0,002; 0,65) | 0,0490 | 0,45<br>(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 CDC *Growth Charts*).

#### 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 tłuszcze. 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<sub>1</sub> ≥40% wartości należnej (średnia wartość FEV<sub>1</sub> 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<sub>1</sub>, 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<sub>1</sub>, 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<sub>1</sub> wyrażonej jako procent wartości należnej w tygodniu 8.) przedstawiono w tabeli 8. Na podstawie klinicznej (procent wartości należnej FEV<sub>1</sub>) i farmakodynamicznej (stężenie jonów chlorkowych w pocie) odpowiedzi na iwakaftor nie można określić skuteczności u pacjentów z mutacją G970R.

**Tabela 4. Wpływ iwakaftoru na zmienne skuteczności w całej populacji oraz dla poszczególnych mutacji genu CFTR**

| Bezwzględna zmiana FEV <sub>1</sub> wyrażona jako procent wartości należnej                                                                                                                                  |                                                                | Współczynnik BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                                           | Objawy ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| W ciągu 8 tygodni                                                                                                                                                                                            |                                                                | Tydzień 8.                                                                                      | W ciągu 8 tygodni                                                         |
| Wszyscy pacjenci (N=39)<br>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)                                                           |
| <b>Pacjenci pogrupowani na podstawie rodzaju mutacji (n)</b><br>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 <sub>1</sub> wyrażona jako procent wartości należnej (punkty procentowe) |                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                              | Tydzień 8                                                      | Tydzień 8                                                                                       |                                                                           |
| G1244E (5)                                                                                                                                                                                                   | -55 (-75, -34)                                                 | 8 (-1, 18)                                                                                      |                                                                           |
| G1349D (2)                                                                                                                                                                                                   | -80 (-82, -79)                                                 | 20 (3, 36)                                                                                      |                                                                           |
| G178R (5)                                                                                                                                                                                                    | -53 (-65, -35)                                                 | 8 (-1, 18)                                                                                      |                                                                           |
| G551S (2)                                                                                                                                                                                                    | -68†                                                           | 3†                                                                                              |                                                                           |
| G970R# (4)                                                                                                                                                                                                   | -6 (-16, -2)                                                   | 3 (-1, 5)                                                                                       |                                                                           |
| S1251N (8)                                                                                                                                                                                                   | -54 (-84, -7)                                                  | 9 (-20, 21)                                                                                     |                                                                           |
| S1255P (2)                                                                                                                                                                                                   | -78 (-82, -74)                                                 | 3 (-1, 8)                                                                                       |                                                                           |
| S549N (6)                                                                                                                                                                                                    | -74 (-93, -53)                                                 | 11 (-2, 20)                                                                                     |                                                                           |
| S549R (4)                                                                                                                                                                                                    | -61†† (-71, -54)                                               | 5 (-3, 13)                                                                                      |                                                                           |

\* Nie przeprowadzono analizy statystycznej ze względu na niewielką liczbę pacjentów z poszczególnymi mutacjami.

† Odpowiada wynikom uzyskanym u jednego pacjenta z mutacją G551S w 8. tygodniu po rozpoczęciu leczenia.

†† n=3 w analizie bezwzględnej zmiany zawartości jonów chlorkowych w pocie.

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

W drugiej części badania 770-111 wartość średnia (SD) bezwzględnej zmiany FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub>, 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 FEV<sub>1</sub> (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 FEV<sub>1</sub>, 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, homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* genu *CFTR*, z  $FEV_1 \geq 40\%$  wartości należnej.

Wartość średnia bezwzględnej zmiany  $FEV_1$  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 5 przedstawiono wyniki wartości średnich (SD) bezwzględnej zmiany  $FEV_1$ , wyrażonej jako procent wartości należnej, dla obu grup pacjentów. Dla pacjentów należących do grupy placebo/iwakaftor przyjęto wartość początkową  $FEV_1$ , 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 5. Wpływ iwakaftoru na należną wartość  $FEV_1$  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)             |
| <b>Badanie 770-102</b>             |                                              |                                                                                                                            |                          |
| <b>Iwakaftor</b>                   | 48*                                          | 77                                                                                                                         | 9,4 (8,3)                |
|                                    | 144                                          | 72                                                                                                                         | 9,4 (10,8)               |
| <b>Placebo</b>                     | 0*                                           | 67                                                                                                                         | -1,2 (7,8) <sup>†</sup>  |
|                                    | 96                                           | 55                                                                                                                         | 9,5 (11,2)               |
| <b>Badanie 770-103</b>             |                                              |                                                                                                                            |                          |
| <b>Iwakaftor</b>                   | 48*                                          | 26                                                                                                                         | 10,2 (15,7)              |
|                                    | 144                                          | 25                                                                                                                         | 10,3 (12,4)              |
| <b>Placebo</b>                     | 0*                                           | 22                                                                                                                         | -0,6 (10,1) <sup>†</sup> |
|                                    | 96                                           | 21                                                                                                                         | 10,5 (11,5)              |

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

<sup>†</sup> 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  $FEV_1$ , 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  $FEV_1$  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  $FEV_1$ , 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 allele. Potwierdzono występowanie wariantu poliT mutacji *R117H* w allele 5T u 38 pacjentów oraz w allele 7T u 16 pacjentów. Na początku badania średnia wartość FEV<sub>1</sub> wynosiła 73% wartości należnej (zakres od 32,5% do 105,5%), a średni wiek wynosił 31 lat (zakres: od 6 do 68 lat). Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> wyrażonej jako procent wartości należnej do 24. tygodnia wynosiła 4,5 punktu procentowego w grupie otrzymującej iwakaftor i -0,46 punktu procentowego w grupie placebo. Szacowana różnica pomiędzy grupami otrzymującymi iwakaftor i placebo wynosiła 5,0 punktów procentowych (95% CI: 1,1; 8,8).

W analizie podgrupy pacjentów z potwierdzonym wariantem genetycznym *R117H-5T* różnica zmiany bezwzględnej wartości średniej FEV<sub>1</sub> 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 w stosunku do wartości początkowej w 24. tygodniu 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 wartości początkowej (patrz Działanie farmakodynamiczne). Obserwowano różnice w leczeniu w bezwzględnej zmianie wyniku w domenie oddechowej skali CFQ-R do 24. tygodnia (różnica w leczeniu iwakaftorem w porównaniu z placebo wyniosła 8,4 [95% CI: 2,2, 14,6] punktów) oraz w średniej zmianie stężenia jonów chlorkowych w pocie od wartości początkowej.

## **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)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  i 0,768 (0,233)  $\mu\text{g/mL}$ . 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). Mediana (zakres) wartości  $t_{\max}$  po spożyciu posiłku wynosi około 4,0 (3,0; 6,0) godziny.

Iwakaftor w postaci granulatu (saszetki  $2 \times 75$  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  $\alpha$ -1-kwaśną glikoproteina i albuminą. Iwakaftor nie wiąże się z ludzkimi erytrocytami. Po podawaniu doustnym iwakaftoru w dawce 150 mg co 12 godzin po posiłku przez 7 dni u zdrowych ochotników średnia wartość ( $\pm$ SD) pozornej objętości dystrybucji wynosiła 353 L (122).

### Metabolizm

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

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

### Eliminacja

Po podaniu doustnym u zdrowych ochotników większość dawki iwakaftoru (87,8%) eliminowana była z kałem po uprzedniej biotransformacji. Główne metabolity M1 i M6 stanowiły około 65% całkowitej dawki eliminowanej, z której 22% stanowił M1, a 43% M6. W nieznacznym stopniu iwakaftor wydalał się 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 ( $\text{CL}/F$ ) 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.

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.

### *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 jest konieczne dostosowanie dawki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwakaftoru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30 \text{ mL/min}$ ) 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.

## 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 6.

**Tabela 6. Średnia (SD) ekspozycja na iwakaftor w poszczególnych grupach wiekowych**

| Grupa wiekowa                                                      | Dawka                 | C <sub>min, ss</sub> (µg/mL) | AUC <sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/mL) |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|------------------------------------|
| od 1 miesiąca do poniżej 2 miesięcy (≥3 kg)*                       | 13,4 mg co 24 godziny | 0,300 (0,221) <sup>†</sup>   | 5,84 (2,98) <sup>†</sup>           |
| od 2 miesięcy do poniżej 4 miesięcy (≥3 kg)*                       | 13,4 mg co 12 godzin  | 0,406 (0,266) <sup>†</sup>   | 6,45 (3,43) <sup>†</sup>           |
| 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) <sup>‡</sup> | 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 <sup>§</sup> (≥14 kg do <25 kg)                     | 75 mg co 12 godzin    | 0,641 (0,329)                | 10,76 (4,47)                       |
| od 6 do 11 lat <sup>§</sup> (≥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)                        |

\* W przypadku pacjentów w wieku od 1 do poniżej 6 miesięcy wiek ciążowy w momencie urodzenia wynosił ≥37 tygodni.

<sup>†</sup> 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.

<sup>‡</sup> Wartości w oparciu o dane uzyskane u jednego pacjenta; odchylenia standardowego nie podano.

<sup>§</sup> 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 cięż 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  
Hypromelozy octano-bursztynian  
Kroskarmeloza sodowa  
Sodu laurylosiarczan (E487)  
Krzemionka koloidalna, bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol (PEG 3350)  
Talk  
Indygotyna, lak glinowy (E132)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium w tekturowym pudełku.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- Blistry zawierające 28, 30, 50, 56, 60 i 100 tabletek powlekanych.
- Perforowane blistry jednodawkowe zawierające 28 x 1 i 56 x 1 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**

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.  
ul. Ludwika Idzikowskiego 16  
00-710 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Numer pozwolenia:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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