CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ivacaftor Accord, 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 165 mg laktozy (w postaci 173,75 mg laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

Ivacaftor Accord, 150 mg, tabletki powlekane to białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi krawędziami, z wytłoczonymi literami „N" i „U" po obu stronach linii podziału z jednej strony i gładkie z drugiej strony. Wymiar tabletki wynosi w przybliżeniu 16,7 mm x 8,2 mm. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ivacaftor Accord w postaci tabletek jest wskazany do stosowania:
- w monoterapii u dorosłych, młodzieży i dzieci z mukowiscydozą (ang. *Cystic Fibrosis*, CF) w wieku 6 lat i starszych oraz o masie ciała 25 kg i większej, z mutacją *R117H* genu *CFTR* lub jedną z następujących mutacji bramkowania (klasy III) genu mukowiscydozowego przezbłonowego 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 Ivacaftor Accord 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.

<u>Dawkowanie</u>

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

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania

Wiek, masa ciała	Dawka poranna	Dawka wieczorna
Iwakaftor w monoterapii		
6 lat i powyżej, ≥ 25 kg	Jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru	Jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru

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

Pominięcie dawki

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A

W przypadku jednoczesnego podawania z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A dawkę iwakaftoru należy dostosować, jak podano w tabeli 2. Odstępy między dawkami należy modyfikować zgodnie z odpowiedzią kliniczną i tolerancją (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Wiek, masa ciała	Umiarkowane inhibitory CYP3A	Silne inhibitory CYP3A
Iwakaftor w monoterapii		
6 lat i powyżej, ≥ 25 kg	Jedna poranna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru raz na dobę. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.	Jedna poranna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru dwa razy w tygodniu, w odstępach około 3- do 4-dniowych. Bez dawki wieczornej iwakaftoru.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku leczonych iwakaftorem. Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iwakaftoru w monoterapii u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca ani u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy urodzonych przedwcześnie (poniżej 37. tygodnia ciąży). 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.

Pacjenci powinni połykać tabletki zgodnie z zaleceniami lekarza. Tabletek nie należy żuć ani kruszyć przed połknięciem, ponieważ obecnie nie ma dostępnych danych klinicznych uzasadniających inne metody podawania.

Tabletki iwakaftoru należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W badaniach 770-102, 770-103, 770-111 i 770-110 uczestniczyli jedynie pacjenci z mukowiscydozą z mutacjami bramkowania (klasy III) *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R*, mutacją *G970R* lub mutacją *R117H* co najmniej jednego allelu genu *CFTR* (patrz punkt 5.1). Do badania 770-111 włączono czterech pacjentów z mutacją *G970R*. U trzech z czterech pacjentów zmiana stężenia chlorków w pocie wynosiła <5 mmol/l i u tych pacjentów po 8 tygodniach leczenia nie wykazano istotnej klinicznie poprawy w zakresie wartości FEV_1 (natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa, *ang. forced expiratory volume exhaled in the first second*). Niemożliwe było określenie skuteczności klinicznej u pacjentów z mutacją *G970R* genu *CFTR* (patrz punkt 5.1).

Wyniki badania skuteczności pochodzące z badania klinicznego II fazy z udziałem pacjentów z mukowiscydozą, homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* genu *CFTR,* nie wykazały statystycznie istotnej różnicy parametru FEV_1 w trakcie 16 tygodni stosowania iwakaftoru, w porównaniu do placebo (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania iwakaftoru w monoterapii u tych pacjentów.

W mniejszym zakresie potwierdzono pozytywny wpływ iwakaftoru u pacjentów z mutacją *R117H-7T* związaną z chorobą o łagodniejszym przebiegu w badaniu 770-110 (patrz punkt 5.1).

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz i uszkodzenie wątroby

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

U pacjentów z mukowiscydozą umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) występuje często. U niektórych pacjentów leczonych iwakaftorem w monoterapii oraz w schematach skojarzonych zawierających tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. U pacjentów przyjmujących iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem zwiększenie to czasami wiązało się z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej. Z tego względu przed rozpoczęciem stosowania iwakaftoru, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach, zaleca się wykonanie u wszystkich pacjentów oznaczeń aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) oraz stężenia bilirubiny całkowitej. U wszystkich pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła choroba wątroby lub zwiększona aktywność aminotransferaz należy rozważyć częstsze wykonywanie testów czynności wątroby. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT >5 × GGN [górna granica normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT >3 × GGN przy stężeniu bilirubiny >2 × GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania iwakaftoru w monoterapii lub w schemacie leczenia skojarzonego z tezakaftorem i iwakaftorem u pacjentów w wieku 6 lat i starszych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Takich pacjentów nie należy leczyć iwakaftorem w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem (patrz tabela 3 w punkcie 4.2 oraz punkty 4.8 i 5.2).
U pacjentów w wieku 6 lat i starszych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się stosowania iwakaftoru w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem, tezakaftorem i eleksakaftorem. Taki schemat leczenia należy rozważyć tylko wtedy, gdy istnieje wyraźna potrzeba medyczna i oczekuje się, że korzyści przewyższą ryzyko.

W przypadku stosowania produkt leczniczy należy przyjmować ostrożnie w zmniejszonej dawce (patrz tabela 3 w punkcie 4.2 oraz punkty 4.8 i 5.2).

Depresja

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Mutacje, które prawdopodobnie nie zareagują na leczenie modulatorami

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

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

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

Pacjenci po przeszczepie narządu

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

Wysypki

Częstość występowania wysypki, w związku przyjmowaniem iwakaftoru stosowanego w schemacie leczenia skojarzonego zawierającego iwakaftor, tezakaftor

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Induktory CYP3A

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

Inhibitory CYP3A

Ekspozycja na iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Dawkę iwakaftoru należy dostosować podczas jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz tabela 2 oraz punkty 4.2 i 4.5).

Dzieci i młodzież

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Produkty lecznicze wpływające na farmakokinetykę iwakaftoru

Induktory CYP3A

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

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

Inhibitory CYP3A

Iwakaftor jest wrażliwym substratem CYP3A. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, zwiększało ekspozycję na iwakaftor (mierzoną jako pole powierzchni pod krzywą [AUC]) 8,5-krotnie i zwiększało ekspozycję na M1 w mniejszym stopniu niż na iwakaftor. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna, zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru (patrz tabela 2 oraz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP3A, zwiększało ekspozycję na iwakaftor 3-krotnie i zwiększało ekspozycję na M1 w mniejszym stopniu niż na iwakaftor. U pacjentów stosujących jednocześnie umiarkowane inhibitory CYP3A, takie jak flukonazol, erytromycyna i werapamil, zaleca się zmniejszenie dawki iwakaftoru (patrz tabela 2 oraz punkty 4.2 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie iwakaftoru z sokiem grejpfrutowym, który zawiera jeden lub więcej składników umiarkowanie hamujących CYP3A, może zwiększać ekspozycję na iwakaftor. W trakcie leczenia iwakaftorem 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 jakiekolwiek potencjalne zmiany ekspozycji na M6-IVA były klinicznie istotne.

Cyprofloksacyna

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

Produkty lecznicze, na które wpływa iwakaftor

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

Substraty CYP2C9

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

Digoksyna i inne substraty P-gp

Równoczesne podawanie z digoksyną, będącą substratem P-gp wrażliwym na zmiany

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

Substraty CYP3A

Jednoczesne podawanie midazolamu (doustne), 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 obsługiwania maszyn

Iwakaftor wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 plwocinie (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 plwocinie (11,8%).

Ciężkie działania niepożądane obejmowały ból brzucha (0,9%) oraz zwiększoną aktywność aminotransferaz (1,8%) u pacjentów otrzymujących iwakaftor, a ciężkie działania niepożądane w postaci wysypki zgłaszano u 1,5% pacjentów w wieku 12 lat i starszych otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor w schemacie leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów otrzymujących iwakaftor w monoterapii w badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo i niekontrolowanych). W badaniach tych czas ekspozycji na iwakaftor wynosił od 16 do 144 tygodni. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane podczas stosowania iwakaftoru w schemacie zawierającym tezakaftor i iwakaftor i (lub) iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor również wymieniono w tabeli 4. Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	bardzo często
	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	bardzo często
	Grypa†	często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia†	często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	bardzo często
	Zawroty głowy	bardzo często

Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha	często
	Uczucie dyskomfortu w uchu	często
	Szumy w uszach	często
	Przekrwienie błony bębenkowej	często
	Zaburzenia czynności układu przedsionkowego	często
	Niedrożność przewodu słuchowego	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła	bardzo często
	Niedrożność nosa	bardzo często
	Zaburzenia oddychania†	często
	Wodnisty katar†	często
	Niedrożność zatok	często
	Zaczerwienienie gardła	często
	Świszczący oddech†	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	bardzo często
	Biegunka	bardzo często
	Ból w nadbrzuszu†	często
	Wzdęcia†	często
	Nudności*	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej†	bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej†	często
	Uszkodzenie wątroby^	nieznana
	Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej^	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	bardzo często
	Trądzik†	często
	Świąd†	często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Guzy piersi	często
	Zapalenie piersi	niezbyt często
	Ginekomastia	niezbyt często
	Zaburzenia brodawek sutkowych	niezbyt często
	Ból brodawki sutkowej	niezbyt często
Badania diagnostyczne	Bakterie w plwocinie	bardzo często
	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi†	często
	Zwiększone ciśnienie krwi†	niezbyt często

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W 48-tygodniowych badaniach klinicznych 770-102 i 770-103, kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów w wieku 6 lat i starszych, w których oceniano stosowanie iwakaftoru w monoterapii, częstości występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferazy

(AlAT lub AspAT) >8, >5 lub >3 × 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 × GGN. U żadnego z pacjentów otrzymujących iwakaftor nie stwierdzono zwiększenia aktywności aminotransferaz >3 × GGN związanego ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej >1,5 × GGN. U pacjentów otrzymujących iwakaftor, w większości przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz do 5-krotnej wartości GGN, zmiany ustępowały samoistnie, bez konieczności przerwania leczenia. Podawanie iwakaftoru było przerywane u większości pacjentów, u których zwiększenie aktywności aminotransferaz było większe niż 5-krotna wartość GGN. We wszystkich przypadkach przerwania podawania ze względu na zwiększoną aktywność aminotransferaz, a następnie wznowienia leczenia, z powodzeniem powrócono do podawania iwakaftoru (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy (trwających do 24 tygodni) z zastosowaniem tezakaftoru i iwakaftoru częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) >8, >5 lub >3 × GGN wynosiła 0,2%, 1,0% i 3,4% u pacjentów otrzymujących tezakaftor i iwakaftor oraz 0,4%, 1,0%, i 3,4% u pacjentów otrzymujących placebo. Jeden pacjent (0,2%) otrzymujący leczenie i 2 pacjentów (0,4%) otrzymujących placebo trwale przerwało leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz. U żadnego z pacjentów leczonych skojarzeniem tezakaftoru i iwakaftoru nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz >3 × GGN związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej >2 × GGN.

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

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

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

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

Zwiększone ciśnienie krwi
W badaniu 445-102 maksymalne zwiększenie średniego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości początkowej wynosiło odpowiednio 3,5 mmHg i 1,9 mmHg u pacjentów otrzymujących iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor (wartość początkowa ciśnienia

skurczowego:113 mmHg i wartość początkowa ciśnienia rozkurczowego: 69 mmHg) oraz 0,9 mmHg i 0,5 mmHg u pacjentów otrzymujących placebo (wartość początkowa ciśnienia skurczowego: 114 mmHg i wartość początkowa ciśnienia rozkurczowego: 70 mmHg).

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

Dzieci i młodzież

Iwakaftor w monoterapii
Bezpieczeństwo stosowania iwakaftoru w monoterapii oceniano przez 24 tygodnie u 43 pacjentów w wieku od 1 miesiąca do poniżej 24 miesięcy (z czego 7 pacjentów było w wieku poniżej 4 miesięcy), 34 pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 6 lat, 61 pacjentów w wieku od 6 do mniej niż 12 lat oraz 94 pacjentów w wieku od 12 do mniej niż 18 lat.

Profil bezpieczeństwa iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w terapii skojarzonej) jest zasadniczo podobny w grupie dzieci i młodzieży i jest także podobny u dorosłych pacjentów.

Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) obserwowana w badaniach 770-103, 770-111 i 770-110 (pacjenci w wieku od 6 lat do poniżej 12 lat), badaniu 770- 108 (pacjenci w wieku 2 lat do poniżej 6 lat) i badaniu 770-124 (pacjenci w wieku od 1 miesiąca do poniżej 24 miesięcy) podano w tabeli 5.
W badaniach kontrolowanych placebo częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz była podobna w grupie leczonej iwakaftorem (15,0%) i w grupie placebo (14,6%). Maksymalne stężenia w wynikach testów czynności wątroby były ogółem większe u dzieci i młodzieży niż u starszych pacjentów. We wszystkich populacjach zwiększone wyniki testów czynności wątroby powróciły do wartości początkowych po przerwaniu leczenia, a w niemal wszystkich przypadkach przerwania leczenia ze względu na zwiększenie aktywności aminotransferaz, a następnie wznowienia leczenia, z powodzeniem powrócono do podawania iwakaftoru (patrz punkt 4.4). Obserwowano przypadki sugerujące wystąpienie objawów po ponownym podaniu.

W badaniu 770-108 u jednego pacjenta trwale przerwano podawanie iwakaftoru. W badaniu 770-124, w kohorcie pacjentów w wieku od 1 do poniżej 4 miesięcy, u pacjenta w wieku 1 miesiąca (14,3%) zaobserwowano wartości aktywności aminotransferaz AlAT >8 × GGN i AspAT >3 do ≤5 × GGN, co prowadziło do przerwania leczenia iwakaftorem (informacje na temat postępowania w przypadku zwiększonej aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.4).

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

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

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym tezakaftor i iwakaftor

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

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

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

Iwakaftor w schemacie leczenia skojarzonego zawierającym iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor

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

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

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

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

Zmętnienie soczewki
U jednego pacjenta wystąpiło działanie niepożądane w postaci zmętnienia soczewki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 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 testów czynności wątroby i obserwacją stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Iwakaftor w monoterapii
Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. *in vitro* iwakaftor zwiększa światło kanału CFTR, zwiększając w ten sposób transport chlorków 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 chlorków 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 chlorków 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 chlorków 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_1 była ≥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 zaleconej terapii mukowiscydozy (np. tobramycyna, dornaza alfa).
Stosowanie inhalacji z hipertonicznego roztworu chlorku sodu było niedozwolone.

W badaniu 770-102 ocenie poddano 161 pacjentów w wieku 12 lat lub starszych; 122 (75,8%) pacjentów miało mutację *F508del* w drugim 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_1 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_1 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_1 wynosiła mniej niż 70% wartości należnej na początku badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności w obydwu badaniach była wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV_1 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_1 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_1 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_1 (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_1 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_1 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_1 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_1 powyżej 90% w badaniu 770-103.

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

Tabela 6. Wpływ iwakaftoru na pozostałe punkty końcowe oceny skuteczności w badaniach 770-102 i 770-103

	Badanie 770-102		**Badanie 770-103**	
Punkt końcowy	**Różnica dla zastosowanych terapii[a] (95% CI)**	***Wartość p***	**Różnica dla zastosowanych terapii[a] (95% CI)**	***Wartość p***
Wartość średnia bezwzględnej zmiany punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R[b], w stosunku do początku badania (punkty)[c]				
W 24. tygodniu	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
W 48. tygodniu	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Względne ryzyko nasilenia objawów ze strony układu oddechowego				
W 24. tygodniu	0,40[d]	0,0016	NA	NA
W 48. tygodniu	0,46[d]	0,0012	NA	NA
Wartość średnia bezwzględnej zmiany masy ciała w stosunku do początku badania (kg)				
W 24. tygodniu	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
W 48. tygodniu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Wartość średnia bezwzględnej zmiany indeksu BMI (kg/m^2) w stosunku do początku badania				
W 24. tygodniu	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
W 48. tygodniu	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Średnia wartość zmiany od początku badania wyrażona wskaźnikiem z-score				
Współczynnik z-score dla stosunku masy ciała i wieku w 48.[e] tygodniu	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
Współczynnik z-score dla stosunku BMI i wieku w 48.[e] tygodniu	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

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

[a] Różnica dla zastosowanych terapii = efekt podawania iwakaftoru – efekt placebo.

[b] CFQ-R: poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy stanowi właściwy dla choroby wskaźnik związanej ze stanem zdrowia jakości życia pacjenta z mukowiscydozą.

[c] Dane z badania 770-102 otrzymano na podstawie połączonych danych z kwestionariuszy CFQ-R dla dorosłych i młodzieży oraz kwestionariuszy CFQ-R dla dzieci w wieku od 12 do 13 lat; dane z badania 770-103 otrzymano na podstawie danych z kwestionariuszy CFQ-R dla dzieci w wieku od 6 do 11 lat.

[d] Współczynnik ryzyka dla czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia zmian płucnych.

[e] U pacjentów w wieku poniżej 20 lat (według 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_1 ≥40% wartości należnej (średnia wartość FEV_1 była równa 78% wartości należnej [zakres: 43% do 119%]). U sześćdziesięciu dwóch procent pacjentów (24 z 39) stwierdzono występowanie mutacji *F508del-CFTR* drugiego allelu. Łącznie 36 pacjentów kontynuowało leczenie w ramach drugiej części (18 w każdym cyklu leczenia).

W pierwszej części badania 770-111 wartość średnia FEV_1, wyrażona jako procent wartości należnej w punkcie początkowym u pacjentów otrzymujących placebo wynosiła 79,3%, podczas gdy u pacjentów leczonych iwakaftorem ta wartość wynosiła 76,4%. Ogólna średnia wartość po punkcie początkowym wynosiła odpowiednio 76,0% oraz 83,7%. Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV_1, wyrażonej jako procent wartości należnej, od punktu początkowego do 8. tygodnia (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła 7,5% w grupie otrzymującej w tym okresie iwakaftor oraz -3,2% w grupie otrzymującej w tym okresie placebo. Obserwowana różnica (95% CI) pomiędzy leczeniem iwakaftorem i placebo wynosiła 10,7% (7,3, 14,1) (P <0,0001).

Działanie iwakaftoru w całej populacji biorącej udział w badaniu 770-111 (w tym drugorzędowe punkty końcowe, bezwzględna zmiana wartości BMI w ciągu 8 tygodni leczenia oraz bezwzględna zmiana oceny punktowej objawów ze strony układu oddechowego w kwestionariuszu CFQ-R w ciągu 8 tygodni leczenia) i w grupach utworzonych na podstawie obecności konkretnych mutacji (wartość bezwzględna zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie oraz wartości FEV_1 wyrażonej jako procent wartości należnej w tygodniu 8.) przedstawiono w tabeli 7. Na podstawie klinicznej (procent wartości należnej FEV_1) i farmakodynamicznej (stężenie jonów chlorkowych w pocie) odpowiedzi na iwakaftor nie można określić skuteczności u pacjentów z mutacją *G970R.*

Tabela 7. Wpływ iwakaftoru na zmienne skuteczności w całej populacji oraz dla poszczególnych mutacji genu *CFTR*

Bezwzględna zmiana FEV_1 wyrażona jako procent wartości należnej	**Współczynnik BMI (kg/m^2)**	**Objawy ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (punkty)**
W ciągu 8 tygodni	**Tydzień 8.**	**W ciągu 8 tygodni**
Wszyscy pacjenci (N=39) Wyniki przedstawione jako średnia (95% CI) zmiana w stosunku do wartości początkowej u pacjentów leczonych iwakaftorem w porównaniu do otrzymujących placebo:		

10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Pacjenci pogrupowani na podstawie rodzaju mutacji (n)
Wyniki pokazane jako średnia (minimum, maksimum) zmiana w stosunku do wartości początkowej u pacjentów leczonych iwakaftorem w tygodniu 8.*:

Mutacja (n)	Bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie (mmol/l)	Bezwzględna zmiana FEV_1 wyrażona jako procent wartości należnej (punkty procentowe)
	Tydzień 8	**Tydzień 8**
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_1 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_1, 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_1 (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_1, 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 8 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 8. 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)**
Badanie 770-102			
Iwakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8)†
	96	55	9,5 (11,2)
Badanie 770-103			
Iwakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1)†
	96	21	10,5 (11,5)

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

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

Porównanie średniej (SD) bezwzględnej wartości zmiany, wyrażonej jako procent wartości należnej 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 allelu. Potwierdzono

występowanie wariantu poliT mutacji *R117H* w allelu *5T* u 38 pacjentów oraz w allelu *7T* u 16 pacjentów. Na początku badania średnia wartość FEV_1 wynosiła 73% wartości należnej (zakres od 32,5% do 105,5%), a średni wiek wynosił 31 lat (zakres: od 6 do 68 lat). Wartość średnia bezwzględnej zmiany FEV_1 wyrażonej jako procent wartości należnej (pierwszorzędowy punkt końcowy) od początku badania do 24. tygodnia wynosiła 2,57 punktu procentowego w grupie otrzymującej iwakaftor i 0,46 punktu procentowego w grupie placebo. Szacowana różnica pomiędzy grupami otrzymującymi iwakaftor i placebo wynosiła 2,1 punktu procentowego (95% CI: -1,1; 5,4).

Zaplanowana analiza podgrup została przeprowadzona wśród pacjentów w wieku 18 lat i starszych (26 pacjentów w grupie otrzymującej placebo i 24 pacjentów w grupie otrzymującej iwakaftor).

Leczenie iwakaftorem spowodowało zmianę średniej bezwzględnej wartości FEV_1 wyrażonej jako procent wartości należnej do 24. tygodnia wynosiła 4,5 punktu procentowego w grupie otrzymującej iwakaftor i -0,46 punktu procentowego w grupie placebo. Szacowana różnica pomiędzy grupami otrzymującymi iwakaftor i placebo wynosiła 5,0 punktów procentowych (95% CI: 1,1; 8,8).

W analizie podgrupy pacjentów z potwierdzonym wariantem genetycznym *R117H-5T* różnica zmiany bezwzględnej wartości średniej FEV_1 wyrażonej jako procent wartości należnej od początku badania do 24. tygodnia pomiędzy grupą otrzymującą iwakaftor a grupą placebo wynosiła 5,3% (95% CI: 1,3; 9,3). U pacjentów z potwierdzonym wariantem genetycznym *R117H-7T* różnica pomiędzy grupami otrzymującymi iwakaftor i placebo wynosiła 0,2% (95% CI: -8,1; 8,5).

Jeśli chodzi o drugorzędowe zmienne oceny skuteczności, nie zaobserwowano różnic między leczeniem iwakaftorem i placebo w zakresie wartości bezwzględnej zmiany indeksu BMI od początku badania do 24. tygodnia ani czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia zmian płucnych.

Zaobserwowano różnice pomiędzy grupami leczenia w zakresie bezwzględnej zmiany punktowej oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R do 24. tygodnia (różnica leczenia iwakaftorem wobec placebo wynosiła 8,4 [95% CI: 2,2; 14,6] punktu) oraz średniej zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania (patrz Działanie farmakodynamiczne).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 150 mg zdrowym ochotnikom po spożyciu posiłku średnie (±SD) wartości AUC i C_{max} wynosiły odpowiednio 10,60 (5,26) µg·h/ml i 0,768 (0,233) µg/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 iwakaftoru, ekspozycja na iwakaftor zazwyczaj zwiększała się wraz ze wzrostem podawanej dawki w zakresie od 25 mg co 12 godzin do 450 mg co 12 godzin. Jeśli iwakaftor jest podawany z posiłkiem zawierającym tłuszcze, ekspozycja na iwakaftor zwiększa się około 2,5- do 4-krotnie. W przypadku jednoczesnego podawania z tezakaftorem i eleksakaftorem zwiększenie wartości AUC było podobne (odpowiednio około 3-krotnie lub 2,5- do 4-krotnie). Dlatego iwakaftor, w monoterapii lub w schematach skojarzonych zawierających tezakaftor i iwakaftor lub iwakaftor, tezakaftor i eleksakaftor, należy przyjmować razem z posiłkiem zawierającym tłuszcze. Mediana (zakres) wartości t_{max} po spożyciu posiłku wynosi około 4,0 (3,0; 6,0) godziny.

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

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

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności wątroby
Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg iwakaftoru u pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, 7–9 punktów), stężenie C_{max} iwakaftoru było podobne (średnia [±SD] 0,735 [0,331] µg/ml), natomiast wartość $AUC_{0-\infty}$ zwiększa się w przybliżeniu 2-krotnie (średnia [±SD] 16,80 [6,14] µg·h/ml), w porównaniu do osób zdrowych z takiej samej grupy demograficznej. Symulacje mające na celu prognozę ekspozycji na iwakaftor w stanie stacjonarnym wykazały, że w przypadku zmniejszenia dawki ze 150 mg co 12 godzin do 150 mg raz na dobę u pacjentów dorosłych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości C_{min} w stanie stacjonarnym są porównywalne z wartościami otrzymanymi u pacjentów dorosłych bez zaburzeń czynności wątroby przyjmujących dawkę 150 mg co 12 godzin.

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

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, 10–15 punktów) na parametry farmakokinetyczne iwakaftoru. Stopień zwiększenia ekspozycji u tych pacjentów nie jest znany, lecz należy się spodziewać, że będzie większy niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

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

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

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

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

Płeć
Parametry farmakokinetyczne iwakaftoru są podobne u mężczyzn i kobiet.

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

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 9.

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

Grupa wiekowa	Dawka	$C_{min, ss}$ (µg/ml)	$AUC_{0-12h, ss}$ (µg·h/ml)
od 1 miesiąca do poniżej 2 miesięcy (≥3 kg)*	13,4 mg co 24 godziny	0,300 (0,221)†	5,84 (2,98)†
od 2 miesięcy do poniżej 4 miesięcy (≥3 kg)*	13,4 mg co 12 godzin	0,406 (0,266)†	6,45 (3,43)†
od 4 miesięcy do poniżej 6 miesięcy (≥5 kg)*	25 mg co 12 godzin	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy (≥5 kg do <7 kg)‡	25 mg co 12 godzin	0,336	5,41
od 6 miesięcy do poniżej 12 miesięcy (7 kg do <14 kg)	50 mg co 12 godzin	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (7 kg do <14 kg)	50 mg co 12 godzin	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
od 12 miesięcy do poniżej 24 miesięcy (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
od 2 do 5 lat (<14 kg)	50 mg co 12 godzin	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
od 2 do 5 lat (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)

od 6 do 11 lat[§] (≥14 kg do <25 kg)	75 mg co 12 godzin	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
od 6 do 11 lat[§] (≥25 kg)	150 mg co 12 godzin	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
od 12 do 17 lat	150 mg co 12 godzin	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Dorośli (≥18 lat)	150 mg co 12 godzin	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* W przypadku pacjentów w wieku od 1 do poniżej 6 miesięcy wiek ciążowy w momencie urodzenia wynosił ≥37 tygodni.
† Ekspozycja u dzieci w wieku od 1 do 4 miesięcy została przewidziana na podstawie symulacji z zastosowaniem modelu farmakokinetycznego opartego o fizjologię wykorzystującego dane otrzymane w tej grupie wiekowej.
‡ Wartości w oparciu o dane uzyskane u jednego pacjenta; odchylenia standardowego nie podano.
§ Ekspozycja u dzieci w wieku od 6 do 11 lat została przewidziana na podstawie symulacji z zastosowaniem modelu farmakokinetycznego populacji wykorzystującego dane otrzymane w tej grupie wiekowej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego 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 ciąż u samic kojarzonych z samcami poddawanymi 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 octanobursztynian
Kroskarmeloza sodowa
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Laktoza jednowodna
Makrogol 4000
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Ivacaftor Accord jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 150 mg w blistrach z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium oraz perforowanych, jednodawkowych blistrach z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

• Blister zawierający 28 lub 56 tabletek powlekanych
• Blister jednodawkowy, perforowany zawierający 28 x 1 lub 56 x 1 tabletka powlekana

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 29773

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.06.2026

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.06.2026