

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ivacaftor SUN 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține 141 mg lactoză (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate de culoare albastru deschis, în formă de capsulă, gravate cu „RM67” pe o față și netede pe cealaltă față (16.5 mm × 8.4 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ivacaftor SUN comprimate este indicat:

- În monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste și cu greutatea de 25 kg sau mai mult, cu fibroză chistică (FC) care au o mutație *R117H* a genei *CFTR* sau prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (clasa III) la nivelul genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (*CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* sau *S549R* (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Ivacaftor SUN trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul fibrozei chistice. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența unei mutații indicate în gena *CFTR* (vezi pct. 4.1). Faza variantei poli-T identificate cu mutația *R117H* trebuie determinată în conformitate cu recomandările clinice locale.

Doze

Ivacaftor SUN în monoterapie la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste și cu greutatea de 25 kg sau mai mult.

Doza recomandată este de 150 mg administrată oral la interval de 12 ore (doză zilnică totală de 300 mg) împreună cu o masă cu conținut crescut de grăsimi (vezi Mod de administrare).

Doză omisă

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau doza de seară omisă, pacientul trebuie sfătuit să ia doza cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora programată în mod obișnuit. Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la ora la care este administrată de obicei doza, pacientul trebuie sfătuit să aștepte până la următoarea doză programată.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A

Când se administrează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A, doza de Ivacaftor SUN trebuie ajustată la 150 mg de două ori pe săptămână (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Când se administrează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A, doza de Ivacaftor SUN trebuie ajustată la 150 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Sunt disponibile foarte puține date de la pacienții vârstnici tratați cu ivacaftor (administrat în monoterapie sau într-o schemă în asociere). Nu este necesară o ajustare specifică a dozei la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh Clasa A).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B), doza de ivacaftor trebuie ajustată la 150 mg o dată pe zi. Nu există experiență privind utilizarea ivacaftorului la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, utilizarea ivacaftorului la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. În acest caz, doza inițială trebuie să fie de 150 mg o dată la două zile. Intervalul dintre administrarea dozelor trebuie modificat în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ivacaftorului în monoterapie nu au fost stabilite la copiii cu vârstă sub 1 lună sau la copiii cu vârstă sub 6 luni născuți prematur (cu vârsta gestațională mai mică de 37 de săptămâni).

Nu sunt disponibile date.

Datele de la pacienții cu vârsta sub 6 ani cu o mutație *R117H* a genei *CFTR* sunt limitate. Datele disponibile de la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de înghițire, deoarece în prezent nu sunt disponibile date clinice care să susțină alte moduri de administrare.

Comprimatele de ivacaftor trebuie administrate cu alimente cu conținut lipidic.

Alimentele sau băuturile care conțin grepfrut trebuie evitate în timpul tratamentului (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În studiile 770-102, 770-103, 770-111 și 770-110 au fost incluși numai pacienți cu FC care prezentau o mutație (clasa III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R*, o mutație *G970R* sau *R117H* în cel puțin o alelă a genei *CFTR* (vezi pct. 5.1).

În cadrul studiului 770-111, au fost incluși patru pacienți care prezentau mutația *G970R*. La trei dintre cei patru pacienți, modificarea în ceea ce privește testul pentru concentrația de clorură în transpirație a fost de < 5 mmol/l, iar la acest grup nu s-a demonstrat o îmbunătățire relevantă din punct de vedere clinic în ceea ce privește FEV₁ după 8 săptămâni de tratament. Eficacitatea clinică la pacienții cu mutația *G970R* la nivelul genei *CFTR* nu a putut fi stabilită (vezi pct. 5.1).

Rezultatele privind eficacitatea, provenite dintr-un studiu de fază 2, efectuat la pacienți cu FC homozigoți pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* nu au arătat diferențe semnificative statistic ale valorilor FEV₁ pe parcursul tratamentului de 16 săptămâni cu ivacaftor, comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1). Prin urmare, nu se recomandă administrarea de ivacaftor în monoterapie la acești pacienți.

În studiul 770-110 au fost mai puține dovezi ale unui efect pozitiv al ivacaftorului la pacienții cu o mutație *R117H-7T* asociată cu o boală mai puțin severă (vezi pct. 5.1).

Valori serice crescute ale transaminazelor și afectare hepatică

Creșterile moderate ale valorilor serice ale transaminazelor (alanin transaminaza [ALT] sau aspartat transaminaza [AST]) sunt frecvente la pacienții cu FC. Au fost observate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la unii pacienți tratați cu ivacaftor. Pentru toți pacienții cu antecedente de boală hepatică sau creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor trebuie avută în vedere monitorizarea mai frecventă a testelor funcționale hepatice. În eventualitatea unei creșteri semnificative a valorilor serice ale transaminazelor (de exemplu, pacienți cu ALT sau AST $> 5 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSN] sau ALT ori AST $> 3 \times$ LSN cu bilirubină $> 2 \times$ LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator, până la remiterea modificărilor. După remiterea creșterilor valorilor serice ale

transaminazelor, trebuie să se ia în considerare beneficiile și riscurile reluării tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Utilizarea ivacaftorului nu este recomandată la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cu insuficiență hepatică severă, cu excepția cazului în care se așteaptă ca beneficiile să depășească riscurile (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Insuficiență renală

Se recomandă prudență când se administrează ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți după un transplant de organ

Nu s-a studiat administrarea ivacaftorului la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată. Vezi pct. 4.5 pentru interacțiunile cu ciclosporină sau tacrolimus.

Interacțiuni cu medicamente

Inductori ai CYP3A

Expunerea la ivacaftor scade semnificativ în cazul administrării concomitente a inductorilor CYP3A, ducând la o potențială scădere a eficacității ivacaftorului; prin urmare, administrarea concomitentă a ivacaftorului cu inductori puternici ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai CYP3A

Expunerea la ivacaftor crește în cazul administrării concomitente a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A. Doza de ivacaftor trebuie ajustată atunci când acesta se administrează concomitent cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Copii și adolescenți

S-au raportat cazuri de opacitate a cristalinului non-congenitală /cataractă, fără impact asupra vederii, la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu ivacaftor și scheme terapeutice care conțineau ivacaftor. Cu toate că în unele cazuri au fost prezenți alți factori de risc (cum sunt utilizarea de corticosteroizi și expunerea la radiații), nu poate fi exclus un risc posibil atribuit tratamentului cu ivacaftor. Se recomandă efectuarea unor examene oftalmologice la momentul inițial și în perioada de urmărire la pacienții copii și adolescenți la care se începe tratamentul cu ivacaftor (vezi pct. 5.3).

Excipienți cu efect cunoscut

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ivacaftorul este un substrat al CYP3A4 și CYP3A5. Este un inhibitor slab al CYP3A și al glicoproteinei P (P-gp) și un inhibitor potențial al CYP2C9. Studiile *in vitro* au arătat că ivacaftorul nu este un substrat al P-gp.

Medicamente care afectează farmacocinetica ivacaftorului

Inductori ai CYP3A

Administrarea concomitentă a ivacaftorului cu rifampicină, un inductor puternic al CYP3A, a scăzut expunerea la ivacaftor (ASC) cu 89% și a scăzut expunerea la hidroximetil-ivacaftor (M1) în măsură mai mică decât la ivacaftor.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a ivacaftorului cu inductori puternici ai CYP3A, cum sunt rifampicină, rifabutină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.4).

Nu se recomandă ajustarea dozei în cazul administrării concomitente a ivacaftorului cu inductori moderați sau slabi ai CYP3A.

Inhibitori ai CYP3A

Ivacaftorul este un substrat sensibil al CYP3A. Administrarea concomitentă cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut expunerea la ivacaftor (măsurată prin aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp [ASC]) de 8,5 ori și a crescut expunerea la M1 în măsură mai mică decât la ivacaftor. Se recomandă scăderea dozei de ivacaftor în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A, cum sunt ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Administrarea concomitentă cu fluconazol, un inhibitor moderat al CYP3A, a crescut expunerea la ivacaftor de 3 ori și a crescut expunerea la M1 în măsură mai mică decât la ivacaftor. La pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori moderați ai CYP3A, cum sunt fluconazol, eritromicină și verapamil, se recomandă scăderea dozei de ivacaftor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Administrarea concomitentă a ivacaftorului cu suc de grepfrut, care conține una sau mai multe componente cu acțiune inhibitoare moderată asupra CYP3A, poate crește expunerea la ivacaftor. În timpul tratamentului cu ivacaftor trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (vezi pct. 4.2).

Posibilitatea ca ivacaftorul să interacționeze cu transportori

Studiile *in vitro* au arătat că ivacaftorul nu este un substrat al OATP1B1 sau OATP1B3. Ivacaftorul și metaboliții acestuia sunt substraturi ale BCRP *in vitro*. Ca urmare a permeabilității intrinseci crescute a acestuia și a probabilității scăzute de a fi eliminat intact, nu se anticipează că administrarea concomitentă a inhibitorilor BCRP va modifica expunerea la ivacaftor și M1-IVA și nici că orice modificări posibile ale expunerii la M6-IVA vor fi relevante din punct de vedere clinic.

Ciprofloxacina

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina cu ivacaftor nu a afectat expunerea la ivacaftor. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente a ivacaftorului cu ciprofloxacina.

Medicamente a căror acțiune este afectată de către ivacaftor

Administrarea de ivacaftor poate crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi sensibile ale CYP2C9 și/sau P-gp și/sau CYP3A, ceea ce poate crește sau prelungi efectul terapeutic și poate amplifica reacțiile adverse la acestea.

Substraturi ale CYP2C9

Ivacaftorul poate inhiba CYP2C9. Prin urmare, se recomandă monitorizarea raportului normalizat internațional (INR) în timpul administrării concomitente a warfarinei cu ivacaftor. Alte medicamente a căror expunere poate fi crescută includ glimepiridă și glipizidă; aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență.

Digoxină și alte substraturi ale P-gp

Administrarea concomitentă cu digoxină, un substrat sensibil al P-gp, a crescut expunerea la digoxină de 1,3 ori, ceea ce confirmă efectul inhibitor slab al ivacaftorului asupra P-gp. Administrarea ivacaftorului poate crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi sensibile ale Pgp, ceea ce poate determina creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice și amplificarea reacțiilor adverse la acestea. Se recomandă prudență și monitorizare adecvată în cazul administrării concomitente cu digoxină sau alte substraturi P-gp cu indice terapeutic îngust, cum sunt ciclosporină, everolimus, sirolimus sau tacrolimus.

Substraturi ale CYP3A

Administrarea concomitentă împreună cu midazolam (pe cale orală), un substrat sensibil al CYP3A, a crescut expunerea la midazolam de 1,5 ori, ceea ce confirmă efectul inhibitor slab al ivacaftorului asupra CYP3A. Nu este necesară ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A, cum sunt midazolam, alprazolam, diazepam sau triazolam, atunci când acestea se administrează concomitent cu ivacaftor.

Contraceptive hormonale

Ivacaftorul a fost studiat împreună cu un contraceptiv oral pe bază de estrogen/progesteron și s-a constatat că nu prezintă un efect semnificativ asupra expunerii la contraceptivul oral. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei contraceptivelor orale.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ivacaftorului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate ale sarcinilor). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe

sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea ivacaftorului în timpul sarcinii.

Alăptarea

Date limitate evidențiază că ivacaftorul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ivacaftor având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul ivacaftorului asupra fertilității la om. Ivacaftorul a avut un efect asupra fertilității la șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ivacaftorul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Ivacaftorul poate provoca amețeli (vezi pct. 4.8) și, prin urmare, pacienții care prezintă amețeli trebuie să fie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse prezentate de pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cărora li s-a administrat ivacaftor au fost cefalee (23,9%), durere orofaringiană (22,0%), infecție a tractului respirator superior (22,0%), congestie nazală (20,2%), durere abdominală (15,6%), rinofaringită (14,7%), diaree (12,8%), amețelă (9,2%), erupție cutanată tranzitorie (12,8%) și prezența de bacterii în spută (12,8%). Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor au apărut la 12,8% dintre pacienții tratați cu ivacaftor, față de 11,5% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani, cele mai frecvente reacții adverse au fost congestie nazală (26,5%), infecție a tractului respirator superior (23,5%), creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor (14,7%), erupție cutanată tranzitorie (11,8%) și prezența de bacterii în spută (11,8%).

Reacțiile adverse grave au inclus durere abdominală și creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse observate la ivacaftor în monoterapie în studiile clinice (controlate cu placebo și necontrolate), în care durata expunerii la ivacaftor s-a încadrat între 16 săptămâni și 144 săptămâni. Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior	foarte frecvente
	Rinofaringită	foarte frecvente
	Rinită	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	foarte frecvente
	Amețeli	foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Durere auriculară	frecvente
	Disconfort auricular	frecvente
	Tinitus	frecvente
	Hiperemie a timpanului	frecvente
	Tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană	foarte frecvente
	Congestie nazală	foarte frecvente
	Congestie sinusală	frecvente
	Eritem faringian	frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	foarte frecvente
	Diaree	foarte frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor	foarte frecvente
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior	foarte frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Formațiune mamară	frecvente
	Inflamație mamară	mai puțin frecvente
	Ginecomastie	mai puțin frecvente
	Afecțiuni ale mamelonului	mai puțin frecvente
	Durere de mamelon	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor

Pe parcursul studiilor clinice 770-102 și 770-103, controlate cu placebo, cu durata de 48 săptămâni, efectuate cu ivacaftor în monoterapie la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste, incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) de peste 8, de peste 5 sau de peste $3 \times \text{LSN}$ a fost de 3,7%, 3,7% și 8,3% la pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor și respectiv de 1,0%, 1,9% și 8,7% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Doi pacienți, unul din grupul cu placebo și unul din grupul tratat cu ivacaftor, au întrerupt permanent tratamentul din cauza valorilor serice crescute ale transaminazelor, în fiecare caz de peste $8 \times \text{LSN}$. Niciun pacient tratat cu ivacaftor nu a prezentat o creștere a valorilor serice ale transaminazelor $> 3 \times \text{LSN}$ asociată cu o creștere a bilirubinei totale $> 1,5 \times \text{LSN}$. La pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor, majoritatea cazurilor de creștere a valorilor serice ale transaminazelor de până la $5 \times \text{LSN}$ s-au remis fără întreruperea tratamentului. Administrarea de ivacaftor a fost întreruptă la majoritatea pacienților cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor $> 5 \times \text{LSN}$. În toate cazurile încare administrarea dozelor a fost întreruptă din cauza valorilor serice crescute ale transaminazelor și reluată ulterior, administrarea de ivacaftor a putut fi reluată cu succes (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de încetare a tratamentului după punerea pe piață din cauza concentrațiilor crescute ale transaminazelor (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Ivacaftor în monoterapie

Siguranța ivacaftorului în monoterapie timp de 24 săptămâni a fost evaluată la 43 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 24 luni (dintre care 7 cu vârsta sub 4 luni), 34 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani, 61 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani și 94 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și sub 18 ani.

Profilul de siguranță al ivacaftorului este în general unitar la copiii cu vârsta de 1 lună și peste și este, de asemenea, în concordanță cu cel observat la pacienții adulți.

Incidența creșterii valorilor serice a transaminazelor (ALT sau AST) observate în studiile 770-103, 770-111 și 770-110 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani), studiul 770-108 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani), și studiul 770-124 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 24 luni) este descrisă în Tabelul 2. În studiile controlate cu placebo, incidența creșterii valorilor serice a transaminazelor a fost similară între tratamentul cu ivacaftor (15,0%) și administrarea de placebo (14,6%). Creșterile maxime ale LFT au fost în general mai mari la pacienții copii decât la pacienții vârstnici.

În cadrul tuturor populațiilor, creșterile maxime ale LFT au revenit la valorile inițiale în urma întreruperii administrării și, în aproape toate cazurile în care administrarea dozelor a fost întreruptă din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor și reluată ulterior, administrarea de ivacaftor a putut fi reluată cu succes (vezi pct. 4.4).

S-au observat cazuri care sugerau reparația modificărilor la reluarea terapiei.

În studiul 770-108, tratamentul cu ivacaftor a fost oprit definitiv la un pacient. În studiul 770-124, în cohorta de pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 4 luni, 1 pacient cu vârsta de 1 lună (14,3%) a prezentat valori ale transaminazelor de $ALT > 8 \times LSN$ și $AST > 3$ până la $\leq 5 \times LSN$, ceea ce a dus la oprirea tratamentului cu ivacaftor (vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică a valorilor serice crescute ale transaminazelor).

Tabelul 2: Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 lună și < 12 ani tratați cu ivacaftor în monoterapie

Grupa de vârstă	n	% de pacienți > 3 × LSN	% de pacienți > 5 × LSN	% de pacienți > 8 × LSN
între 6 ani și < 12 ani	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
între 2 ani și < 6 ani	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
între 12 luni și < 24 luni	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
între 1 lună și < 12 luni	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu este disponibil un antidot specific pentru supradozajul cu ivacaftor. Tratamentul supradozajului constă în măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea semnelor vitale, teste funcționale hepatice și observarea stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente care acționează asupra sistemului respirator, codul ATC: R07AX02

Mecanism de acțiune

Ivacaftorul este un medicament cu efect de potențare a proteinei CFTR; adică, *in vitro*, ivacaftorul mărește sincronizarea canalelor CFTR pentru a crește transportul de clorură în mutațiile de sincronizare specificate (listate la pct. 4.1) care prezintă o probabilitate redusă de deschidere a canalelor comparativ cu CFTR normală. Ivacaftorul a potențat, de asemenea, probabilitatea de deschidere a canalului R117H-CFTR, care prezintă atât o probabilitate mică de deschidere a canalului (sincronizare), cât și o amplitudine redusă a curentului canalului (conductanță). Mutația G970R cauzează un defect de matisare, care determină valori mici până la absența proteinei CFTR la nivelul suprafeței celulare, ceea ce poate explica rezultatele observate la subiecții cu această mutație din cadrul studiului 770-111 (vezi Efecte farmacodinamice și Eficacitate și siguranță clinică).

Răspunsurile *in vitro* observate în experimentele „patch clamp” pe un singur canal, utilizând grefe de membrană provenite de la celule de rozătoare care prezentau forme mutante ale CFTR, nu corespund neapărat cu răspunsul farmacodinamic *in vivo* (de exemplu, concentrația de clorură în transpirație) sau cu beneficiul clinic. Mecanismul exact prin care ivacaftorul potențează activitatea de sincronizare a formelor normale și a unor forme mutante ale CFTR în acest sistem nu a fost complet elucidat.

Efecte farmacodinamice

Ivacaftor în monoterapie

În cadrul studiilor 770-102 și 770-103 efectuate la pacienți care prezentau mutația G551D într-o alelă a genei CFTR, ivacaftorul a determinat scăderi rapide (de 15 zile), substanțiale (modificarea medie a concentrației de clorură în transpirație, de la momentul inițial până în săptămâna 24, a fost de -48 mmol/l [Î 95% -51; -45] și respectiv de -54 mmol/l [Î 95% -62; -47]) și susținute (pe parcursul a 48 săptămâni) ale concentrației de clorură în transpirație.

În studiul 770-111, partea 1, la pacienții care prezentau o mutație de sincronizare non-G551D la nivelul genei CFTR, tratamentul cu ivacaftor a dus la o modificare medie rapidă (15 zile) și substanțială față de concentrația inițială de clorură în transpirație de -49 mmol/l (Î 95% -57; -41) până în săptămâna 8

de tratament. Cu toate acestea, la pacienții cu mutația G970R-CFTR, modificarea medie absolută (DS) a concentrației de clorură în transpirație în săptămâna 8 a fost de -6,25 (6,55) mmol/l. În partea 2 a studiului au fost observate rezultate similare celor din partea 1. La vizita de urmărire la 4 săptămâni (adică la 4 săptămâni după încheierea administrării dozelor de ivacaftor), valorile medii ale concentrației de clorură în transpirație pentru fiecare grup se aliniau tendințelor înregistrate de concentrațiile pre-tratament.

În studiul 770-110, efectuat la pacienți cu vârsta de 6 ani sau peste cu FC care prezentau o mutație R117H a genei CFTR, diferența de tratament exprimată prin modificarea medie a concentrației de clorură în transpirație de la momentul inițial până la finalul a 24 săptămâni de tratament a fost de -24 mmol/l (ÎI 95% -28; -20). În cadrul analizelor de subgrup în funcție de vârstă, diferența de tratament a fost de -21,87 mmol/l (ÎI 95%: -26,46; -17,28) la pacienții cu vârsta de 18 ani sau peste și de -27,63 mmol/l (ÎI 95%: -37,16; -18,10) la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani. În acest studiu au fost incluși doi pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani.

Eficacitate și siguranță clinică

Ivacaftor în monoterapie

Studiile 770-102 și 770-103: studii la pacienții cu FC care prezintă mutații de sincronizare G551D

Eficacitatea ivacaftorului a fost evaluată în două studii de fază 3 randomizate, dublu-orb, controlate placebo, multicentre, la pacienți cu FC stabili din punct de vedere clinic, care prezentau mutația G551D la nivelul genei CFTR în cel puțin o alelă și la care s-a anticipat o valoare $FEV_1 \geq 40\%$.

În cadrul ambelor studii, pacienții au fost repartizați randomizat în raport de 1:1 pentru a li se administra ivacaftor 150 mg sau placebo, la interval de 12 ore, împreună cu alimente cu conținut lipidic, timp de 48 săptămâni, în asociere cu tratamentele prescrise pentru FC (de exemplu, tobramicină, dornază alfa). Nu s-a permis administrarea inhalatorie de clorură de sodiu hipertonică.

Studiul 770-102 a evaluat 161 pacienți cu vârsta de 12 ani sau peste; 122 de pacienți (75,8%) prezentau mutația *F508del* pe a doua alelă. La începutul studiului, pacienții din grupul cu placebo au utilizat unele medicamente cu o frecvență mai ridicată decât cei din grupul cu ivacaftor. Aceste medicamente au inclus dornază alfa (73,1% versus 65,1%), salbutamol (53,8% versus 42,2%), tobramicină (44,9% versus 33,7%) și salmeterol/fluticazonă (41,0% versus 27,7%). La momentul inițial, valoarea medie anticipată a FEV_1 a fost de 63,6% (cu limite cuprinse între 31,6% și 98,2%), iar vârsta medie a fost de 26 ani (cu limite cuprinse între 12 ani și 53 ani).

Studiul 770-103 a evaluat 52 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani la momentul selecționării; media (DS) a greutateii corporale a fost de 30,9 (8,63) kg; 42 de pacienți (80,8%) prezentau mutația *F508del* pe a doua alelă. La momentul inițial, valoarea medie anticipată a FEV_1 a fost de 84,2% (cu limite cuprinse între 44,0% și 133,8%), iar vârsta medie a fost de 9 ani (cu limite cuprinse între 6 ani și 12 ani); 8 pacienți (30,8%) din grupul cu placebo și 4 pacienți (15,4%) din grupul cu ivacaftor au prezentat o valoare a FEV_1 cu 70% mai mică decât fusese anticipat la momentul inițial.

În ambele studii, criteriul final principal de eficacitate a fost reprezentat de modificarea medie absolută a valorii procentuale anticipate a FEV_1 față de momentul inițial, pe parcursul celor 24 săptămâni de tratament.

Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută (ÎI 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV_1 de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de

10,6 puncte procentuale (8,6; 12,6) în studiul 770-102 și de 12,5 puncte procentuale (6,6; 18,3) în studiul 770-103. Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie relativă (ÎÎ 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 17,1% (13,9; 20,2) în cadrul studiului 770-102 și de 15,8% (8,4; 23,2) în cadrul studiului 770-103. Modificarea medie a FEV₁ (l) de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 0,37 l în grupul cu ivacaftor și 0,01 l în grupul cu placebo, în cadrul studiului 770-102, și de 0,30 l în grupul cu ivacaftor și 0,07 l în grupul cu placebo, în cadrul studiului 770-103. În ambele studii, îmbunătățirea valorilor FEV₁ a prezentat un debut rapid (ziua 15) și s-a menținut pe parcursul celor 48 săptămâni.

Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută (ÎÎ 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani, a fost de 11,9 puncte procentuale (5,9; 17,9), în studiul 770-102. Diferența de tratament între ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută (ÎÎ 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24, la pacienții cu o valoare a FEV₁ anticipată la momentul inițial mai mare de 90%, a fost de 6,9 puncte procentuale (-3,8; 17,6), în studiul 770-103.

Rezultatele pentru criteriile finale secundare relevante clinic sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 3: Efectul ivacaftorului asupra altor criterii finale privind eficacitatea în cadrul studiilor 770-102 și 770-103

Criteriul final	Studiul 770-102		Studiul 770-103	
	Diferența de tratament ^a (ÎÎ 95%)	Valoarea <i>p</i>	Diferența de tratament ^a (ÎÎ 95%)	Valoarea <i>p</i>
Modificarea medie absolută față de momentul inițial în ceea ce privește scorul CFQ-R^b în domeniul respirator (puncte)^c				
Până în săptămâna 24	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Până în săptămâna 48	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Riscul relativ de exacerbare pulmonară				
Până în săptămâna 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Până în săptămâna 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Modificarea medie absolută a greutateii corporale (Kg) față de momentul inițial				
În săptămâna 24	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
În săptămâna 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Modificarea medie absolută a IMC (Kg/m²) față de momentul inițial				
În săptămâna 24	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
În săptămâna 48	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Modificarea medie a scorului Z față de momentul inițial				
Scor Z greutate corporală raportată la vârstă, în săptămâna 48 ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
Scor Z IMC raportat la	0,33	0,0490	0,45	< 0,0001

vârsta, în săptămâna 48 ^e	(0,002, 0,65)		(0,26, 0,65)
--------------------------------------	---------------	--	--------------

Î: interval de încredere; NA= neanalizat din cauza frecvenței scăzute a reacțiilor adverse

- ^a Diferența de tratament = efectul ivacaftorului – efectul placebo
- ^b CFQ-R: Chestionar privind fibroza chistică-revizuit este un instrument de evaluare specific bolii, privind calitatea vieții asociată cu boala, pentru FC.
- ^c Datele din studiul 770-102 au fost cumulate din CFQ-R pentru adulți/adolescenți și CFQ-R pentru copii cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 13 ani; datele din studiul 770-103 au fost obținute din CFQ-R pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani.
- ^d Raportul riscurilor pentru intervalul de timp până la prima exacerbare pulmonară
- ^e La subiecții cu vârsta sub 20 ani (grafice de creștere CDC)

Studiul 770-111: studiu la pacienții cu FC care prezintă mutații de sincronizare non-G551D

Studiul 770-111 a fost un studiu încrucișat, de fază 3, cu două părți, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (partea 1), urmat de o perioadă de extensie deschisă, cu durata de 16 săptămâni (partea 2), pentru a evalua eficacitatea și siguranța ivacaftorului la pacienții cu FC, cu vârsta de 6 ani și peste, care prezintă o mutație G970R sau o mutație de sincronizare non-G551D la nivelul genei CFTR (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P sau G1349D).

În partea 1, pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra ivacaftor 150 mg sau placebo, la interval de 12 ore, împreună cu alimente cu conținut lipidic, timp de 8 săptămâni, în plus față de tratamentele prescrise pentru FC, și au trecut la celălalt tratament timp de încă 8 săptămâni, după o perioadă de eliminare cu durata de 4 până la 8 săptămâni. Nu s-a permis administrarea inhalatorie a soluției saline hipertonică. În partea 2, tuturor pacienților li s-a administrat ivacaftor conform indicațiilor din partea 1 timp de încă 16 săptămâni. Durata tratamentului continuu cu ivacaftor a fost de 24 săptămâni pentru pacienții randomizați în partea 1 la secvența de tratament cu placebo/ivacaftor și de 16 săptămâni pentru pacienții randomizați în partea 1 la secvența de tratament ivacaftor/placebo.

Au fost înrolați 39 pacienți (cu vârsta medie de 23 ani) cu o valoare anticipată inițială a FEV₁ ≥ 40% (valoarea anticipată medie a FEV₁ de 78% [interval: între 43% și 119%]). Dintre aceștia, 62% (24/39) prezentau mutația *F508del-CFTR* pe a doua alelă. În total, 36 pacienți au continuat participarea în partea 2 (18 per secvență de tratament).

În partea 1 a studiului 770-111, la momentul inițial, valoarea procentuală anticipată medie a FEV₁ la pacienții la care s-a administrat placebo a fost de 79,3%, în timp ce la pacienții tratați cu ivacaftor această valoare a fost de 76,4%. Valoarea generală medie după momentul inițial a fost de 76,0% și respectiv 83,7%. Modificarea medie absolută față de momentul inițial până în săptămâna 8 în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV₁ (criteriul de eficacitate primară) a fost de 7,5% în perioada de tratament cu ivacaftor și de -3,2% în perioada de tratament cu placebo. Diferența de tratament observată (Î 95%) între ivacaftor și placebo a fost de 10,7% (7,3; 14,1) (p < 0,0001).

Efectul ivacaftorului la nivelul populației generale din studiul 770-111 (inclusiv criteriile de evaluare finale secundare privind modificarea absolută în ceea ce privește IMC la 8 săptămâni de tratament și modificarea absolută în ceea ce privește scorul CFQ-R în domeniul respirator până în săptămâna 8 de tratament) și în funcție de mutația individuală (modificarea absolută în ceea ce privește concentrația de clorură în transpirație și valoarea procentuală anticipată a FEV₁ în săptămâna 8) este indicat în Tabelul 7. Pe baza răspunsurilor clinice (valoarea procentuală anticipată a FEV₁) și farmacodinamice (concentrația de clorură în transpirație) la ivacaftor, eficacitatea la pacienții cu mutație *G970R* nu a putut fi stabilită.

Tabelul 4: Efectul ivacaftorului asupra variabilelor de eficacitate la nivelul populației generale și pentru mutațiile CFTR specifice

Modificarea absolută în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV₁	IMC (Kg/m²)	Scorul CFQ-R în domeniul respirator (puncte)
Până în săptămâna 8	În săptămâna 8	Până în săptămâna 8
Toți pacienții (N = 39)		
Rezultate prezentate ca modificare medie (ÎI 95%) față de momentul inițial la pacienții tratați cu ivacaftor comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
Pacienți grupați după tipul mutațiilor (n)		
Rezultate prezentate ca medie (minim, maxim) în ceea ce privește modificarea față de momentul inițial la pacienții tratați cu ivacaftor în săptămâna 8*:		
Mutație (n)	Modificarea absolută în ceea ce privește concentrația de clorură în transpirație (mmol/l)	Modificarea absolută în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV₁ (puncte procentuale)
	În săptămâna 8	În săptămâna 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Nu s-a efectuat testarea statistică din cauza numărului scăzut de mutații individuale.

[†] Reflectă rezultatele provenite de la un pacient cu mutația *G551S*, cu date obținute în momentul de timp din săptămâna 8.

^{††} n=3 pentru analiza modificării absolute a concentrației de clorură în transpirație.

[#] Cauzează un defect de matisare, care determină valori mici până la absența proteinei CFTR la nivelul suprafeței celulare.

În partea 2 a studiului 770-111, modificarea medie absolută (DS) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ după 16 săptămâni (pacienții randomizați la secvența de tratament ivacaftor/placebo în partea 1) de tratament continuu cu ivacaftor a fost de 10,4% (13,2%). La vizita de urmărire, la 4 săptămâni după încheierea administrării dozelor de ivacaftor, modificarea medie absolută (DS) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ din partea 2, în săptămâna 16, fost de -5,9% (9,4%). Pentru pacienții randomizați la secvența de tratament placebo/ivacaftor în partea 1, a existat o modificare medie (DS) suplimentară de 3,3% (9,3%) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ după cele 16 săptămâni suplimentare de tratament cu ivacaftor. La vizita de urmărire, la 4 săptămâni după încheierea administrării dozelor de ivacaftor, modificarea medie absolută (DS) a valorii procentuale anticipate a FEV₁ din partea 2, în săptămâna 16, a fost de -7,4% (5,5%).

Studiul 770-104: studiu efectuat la pacienți cu FC și mutația F508del la nivelul genei CFTR

Studiul 770-104 (partea A) a fost un studiu de fază 2 cu grup paralel, placebo-controlat, dublu-orb, cu randomizare în raport de 4:1, cu durata de 16 săptămâni, în care s-a administrat ivacaftor (150 mg la intervale de 12 ore) la 140 pacienți cu FC, cu vârsta de 12 ani și peste, care erau homozigoți pentru mutația *F508del* la nivelul genei CFTR și care aveau o valoare anticipată a FEV₁ ≥ 40%.

Modificarea medie absolută de la momentul inițial până în săptămâna 16 în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV₁ (criteriul de eficacitate primară) a fost de 1,5 puncte procentuale în grupul cu ivacaftor și -0,2 puncte procentuale în grupul cu placebo. Diferența de tratament estimată pentru ivacaftor față de placebo a fost de 1,7 puncte procentuale (Î 95%: -0,6; 4,1); această diferență nu a fost semnificativă statistic (P = 0,15).

Studiul 770-105: studiu deschis, de extensie

În cadrul studiului 770-105, pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile 770-102 și 770-103 au trecut la tratament cu ivacaftor, iar pacienții cu ivacaftor au continuat acest tratament timp de cel puțin 96 săptămâni; prin urmare, durata tratamentului cu ivacaftor a fost de cel puțin 96 săptămâni pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor și de cel puțin 144 săptămâni pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor.

O sută patruzeci și patru (144) pacienți din studiul 770-102 au fost incluși în studiul 770-105, 67 în grupul cu placebo/ivacaftor și 77 în grupul cu ivacaftor/ivacaftor. Patruzeci și opt (48) pacienți din studiul 770-103 au fost incluși în studiul 770-105, 22 în grupul cu placebo/ivacaftor și 26 în grupul cu ivacaftor/ivacaftor.

Tabelul 8 arată rezultatele modificării medii (DS) absolute a valorii procentuale anticipate a FEV₁ pentru ambele grupuri de pacienți. Pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor, valoarea procentuală anticipată inițială a FEV₁ este aceea din cadrul studiului 770-105, în timp ce pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor valoarea inițială este aceea din cadrul studiilor 770-102 și 770-103.

Tabelul 5: Efectul ivacaftorului asupra valorii procentuale anticipate a FEV₁ în cadrul studiului 770-105

Studiul și grupul de tratament inițial	Durata tratamentului cu ivacaftor (săptămâni)	Modificarea absolută a valorii procentuale anticipate a FEV ₁ comparativ cu valoarea anticipată inițială (puncte procentuale)	
		N	Medie (DS)
Studiul 770-102			
Ivacaftor	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)
Studiul 770-103			
Ivacaftor	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)

* Tratamentul a avut loc în timpul studiului de fază 3, în regim orb, controlat, cu durata de 48 de săptămâni.

† Modificare față de valoarea inițială din cadrul studiului anterior, după 48 de săptămâni de tratament cu placebo.

Atunci când modificarea medie (DS) absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ a fost comparată cu valoarea inițială din cadrul studiului 770-105, pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor (n=72) care au fost transferați din studiul 770-102, modificarea medie (DS) absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ a fost de 0,0% (9,05), în timp ce pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor (n=25) care au fost transferați

din studiul 770-103, această valoare a fost de 0,6% (9,1). Aceasta indică faptul că pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor și-au menținut îmbunătățirea observată în săptămâna 48 a studiului inițial (din ziua 0 până în săptămâna 48), în ceea ce privește valoarea procentuală anticipată a FEV₁, până în săptămâna 144. Nu au existat îmbunătățiri suplimentare în cadrul studiului 770-105 (din săptămâna 48 până în săptămâna 144).

Pentru pacienții din grupul cu placebo/ivacaftor în cadrul studiului 770-102, rata anualizată a exacerbărilor pulmonare a fost mai mare în studiul inițial, când pacienților li s-a administrat placebo (1,34 evenimente/an), decât în timpul studiului 770-105 ulterior, când pacienții au trecut la tratament cu ivacaftor (0,48 evenimente/an din ziua 1 până în săptămâna 48 și 0,67 evenimente/an din săptămâna 48 până în săptămâna 96). Pentru pacienții din grupul cu ivacaftor/ivacaftor în cadrul studiului 770-102, rata anualizată a exacerbărilor pulmonare a fost de 0,57 evenimente/an din ziua 1 până în săptămâna 48, când pacienților li s-a administrat ivacaftor. Atunci când aceștia au fost transferați în studiul 770-105, rata anualizată a exacerbărilor pulmonare a fost de 0,91 evenimente/an din ziua 1 până în săptămâna 48 și de 0,77 evenimente/an din săptămâna 48 până în săptămâna 96.

Pentru pacienții care au fost transferați din studiul 770-103, numărul de evenimente a fost în general scăzut.

Studiul 770-110: studiu efectuat la pacienți cu FC care prezintă o mutație R117H a genei CFTR

Studiul 770-110 a evaluat 69 pacienți cu vârsta de 6 ani sau peste; 53 (76,8%) dintre pacienți prezentau o mutație F508del pe a doua alelă. Varianta poli-T confirmată a R117H a fost 5T la 38 pacienți și 7T la 16 pacienți. La momentul inițial, valoarea medie anticipată a FEV₁ a fost de 73% (interval: 32,5% până la 105,5%), iar vârsta medie a fost de 31 ani (interval: 6 ani până la 68 ani). Modificarea medie absolută de la momentul inițial până în săptămâna 24 a valorii procentuale anticipate a FEV₁ (criteriul de eficacitate primară) a fost de 2,57 puncte procentuale în grupul cu ivacaftor și 0,46 puncte procentuale în grupul cu placebo. Diferența de tratament estimată pentru ivacaftor comparativ cu placebo a fost de 2,1 puncte procentuale (ÎI 95% -1,1; 5,4).

O analiză preplanificată de subgrup a fost efectuată la pacienții cu vârsta de 18 ani și peste (26 pacienți la care s-a administrat placebo și 24 de pacienți tratați cu ivacaftor). Tratamentul cu ivacaftor a determinat o modificare medie absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ până în săptămâna 24 de 4,5 puncte procentuale în grupul cu ivacaftor comparativ cu -0,46 puncte procentuale în grupul cu placebo. Diferența de tratament estimată pentru ivacaftor comparativ cu placebo a fost de 5,0 puncte procentuale (ÎI 95%: -1,1; 8,8).

Într-o analiză de subgrup la pacienții cu o variantă genetică R117H-5T confirmată, diferența dintre modificarea medie absolută a valorii procentuale anticipate a FEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24 între ivacaftor și placebo a fost de 5,3% (ÎI 95% 1,3; 9,3). La pacienții cu o variantă genetică R117H-7T confirmată, diferența de tratament între ivacaftor și placebo a fost de 0,2% (ÎI 95%: -8,1; 8,5).

Pentru variabilele de eficacitate secundare, nu s-a observat nicio diferență de tratament pentru ivacaftor comparativ cu placebo în ceea ce privește modificarea medie a IMC de la momentul inițial la săptămâna 24 sau momentul primei exacerbări pulmonare. Diferențele între tratamente au fost observate în ceea ce privește modificarea absolută a scorului la domeniul respirator al evaluării CFQ-R până în săptămâna 24 (diferența de tratament pentru ivacaftor comparativ cu placebo a fost de 8,4 [ÎI 95%: 2,2; 14,6] puncte) și modificarea medie a concentrației de clorură în transpirație de la momentul inițial (vezi Efecte farmacodinamice).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica ivacaftorului este similară la voluntarii adulți sănătoși și la pacienții cu FC.

După administrarea orală a unei doze unice de 150 mg la voluntarii sănătoși care au consumat alimente, valorile medii (\pm DS) pentru ASC și C_{\max} au fost de 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ și respectiv de 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. La fiecare interval de dozare de 12 ore, concentrațiile plasmatice ale ivacaftorului la starea de echilibru au fost atinse după 3 până la 5 zile, cu un raport de acumulare cuprins între 2,2 și 2,9.

Absorbție

În urma administrării unor doze repetate de ivacaftor pe cale orală, expunerea la ivacaftor a crescut în general odată cu creșterea dozei de la 25 mg la interval de 12 ore, la 450 mg la interval de 12 ore.

Când se administrează împreună cu alimente cu conținut lipidic, expunerea la ivacaftor a crescut de aproximativ 2,5 - 4 ori. Prin urmare, ivacaftorul, utilizat în monoterapie trebuie administrat cu alimente cu conținut lipidic. Valoarea mediană (intervalul de valori) pentru t_{\max} este de aproximativ 4,0 (3,0; 6,0) ore.

Ivacaftor sub formă de granule (2 plicuri a câte 75 mg) a avut o biodisponibilitate similară cu cea a ivacaftor 150 mg sub formă de comprimate atunci când a fost administrat cu alimente cu conținut lipidic la subiecți adulți sănătoși. Raportul mediilor geometrice calculate prin metoda celor mai mici pătrate (ÎI 90%) pentru granule față de comprimate a fost de 0,951 (0,839, 1,08) pentru $ASC_{0-\infty}$ și de 0,918 (0,750, 1,12) pentru C_{\max} . Efectul alimentelor asupra absorbției ivacaftorului este similar în cazul ambelor forme farmaceutice, adică comprimate și granule.

Distribuție

Ivacaftorul este legat în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmatice, în principal de alfa-1 glicoproteina acidă și de albumină. Ivacaftorul nu se leagă de eritrocitele umane. După administrarea orală a unei doze de ivacaftor 150 mg la interval de 12 ore, timp de 7 zile, la voluntari sănătoși, în condiții de consum de alimente, valoarea medie (\pm DS) a volumului aparent de distribuție a fost de 353 l (122).

Metabolizare

Ivacaftorul este metabolizat intens la om. Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că ivacaftorul este metabolizat în principal de către CYP3A. M1 și M6 sunt cei doi metaboliți principali ai ivacaftorului la om. M1 posedă aproximativ o șesime din potența ivacaftorului și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M6 posedă mai puțin de o cincizecime din potența ivacaftorului și nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

Efectul genotipului heterozigot CYP3A4*22 asupra expunerii la ivacaftor este consecvent cu efectul administrării concomitente a unui inhibitor slab al CYP3A4, care nu este relevant din punct de vedere clinic. Nu se consideră necesară ajustarea dozei pentru ivacaftor. Efectul la pacienții cu genotipul homozigot CYP3A4*22 se anticipează a fi mai puternic. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date pentru acești pacienți.

Eliminare

După administrarea orală la voluntari sănătoși, cea mai mare parte a ivacaftorului (87,8%) a fost eliminată prin materii fecale, în urma transformării metabolice. Metaboliții principali M1 și M6 au reprezentat aproximativ 65% din doza totală eliminată, cu 22% sub formă de M1 și 43% sub formă de M6. Excreția urinară a ivacaftorului sub formă de compus inițial nemodificat a fost neglijabilă. Timpul de înjumătățire plasmatică aparent prin eliminare a fost de aproximativ 12 ore în urma administrării unei doze unice, în condiții de consum de alimente. Clearance-ul aparent (Cl/F) al ivacaftorului a fost similar pentru subiecții sănătoși și pentru pacienții

cu FC. Valoarea medie (\pm DS) a Cl/F pentru o doză unică de 150 mg a fost de 17,3 (8,4) l/oră la subiecții sănătoși.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica ivacaftorului este în general liniară în raport cu timpul sau cu valori ale dozelor cuprinse între 25 mg și 250 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

După o doză unică de 150 mg de ivacaftor, subiecții adulți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh Clasa B, scor 7 - 9) au prezentat valori similare ale C_{max} a ivacaftorului (medie [\pm DS] de 0,735 [0,331] μ g/ml), dar o creștere de aproximativ 2 ori a $ASC_{0-\infty}$ a ivacaftorului (medie [\pm DS] de 16,80 [6,14] μ g·oră/ml), comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic. Simulările pentru anticiparea expunerii la ivacaftor la starea de echilibru au arătat că prin reducerea dozei de la 150 mg, la interval de 12 ore, la 150 mg o dată pe zi, adulții cu insuficiență hepatică moderată prezintă valori ale C_{min} la starea de echilibru comparabile cu cele obținute după administrarea unei doze de 150 mg la interval de 12 ore la adulții care nu prezintă insuficiență hepatică.

Impactul insuficienței hepatice severe (Child-Pugh Clasa C, scor 10 - 15) asupra farmacocineticii ivacaftorului nu a fost studiat. Magnitudinea creșterii expunerii la acești pacienți nu este cunoscută, dar se anticipează ca aceasta să fie superioară celei observate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală. Într-un studiu farmacocinetic la om efectuat cu ivacaftor în monoterapie, a existat o eliminare minimă a ivacaftorului și metaboliților acestuia în urină (numai 6,6% din radioactivitatea totală a fost recuperată în urină). A existat o excreție urinară neglijabilă a ivacaftorului sub formă de compus inițial nemodificat (sub 0,01% după administrarea orală a unei doze unice de 500 mg).

Nu se recomandă ajustări ale dozei în cazul insuficienței renale ușoare și moderate. Se recomandă prudență când se administrează ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic sau egal cu 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Rasă

Rasa nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii ivacaftorului la pacienții aparținând rasei albe (n=379) și raselor non-albe (n=29), pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Sex

Parametrii farmacocinetici ai ivacaftorului sunt similari la bărbați și femei.

Vârștici

Studiile clinice efectuate cu ivacaftor nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste pentru a se stabili dacă parametrii farmacocinetici sunt sau nu similari cu cei observați la adulții mai tineri.

Copii și adolescenți

Expunerea la ivacaftor anticipată pe baza concentrațiilor plasmatice de ivacaftor observate în cadrul studiilor clinice de fază 2 și 3, așa cum a fost determinată folosind analiza compartimentală, este prezentată în funcție de grupe de vârstă în Tabelul 6.

Tabelul 6. Media (DS) expunerii la ivacaftor pe grupe de vârstă

Grupă de vârstă	Doză	C _{min, se} (ng/ml)	ASC _{0-12 ore, se} (μg x oră/ml)
între 1 lună și sub 2 luni (≥ 3 Kg)*	13,4 mg o dată la 24 ore	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
între 2 luni și sub 4 luni (≥ 3 Kg)*	13,4 mg o dată la 12 ore	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
între 4 luni și sub 6 luni (≥ 5 Kg)*	25 mg o dată la 12 ore	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
între 6 luni și sub 12 luni (între ≥5 Kg și < 7 Kg) [‡]	25 mg o dată la 12 ore	0,336	5,41
între 6 luni și sub 12 luni (între 7 Kg și < 14 Kg)	50 mg o dată la 12 ore	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
între 12 luni și sub 24 luni (între 7 Kg și < 14 Kg)	50 mg o dată la 12 ore	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
între 12 luni și sub 24 luni (între ≥14 Kg și < 25 Kg)	75 mg o dată la 12 ore	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
între 2 și 5 ani (< 14 Kg)	50 mg o dată la 12 ore	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
între 2 și 5 ani (între ≥ 14 Kg și < 25 Kg)	75 mg o dată la 12 ore	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
între 6 și 11 ani [§] (între ≥ 14 Kg și < 25 Kg)	75 mg o dată la 12 ore	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
între 6 și 11 ani [§] (≥ 25 Kg)	150 mg o dată la 12 ore	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
între 12 și 17 ani	150 mg o dată la 12 ore	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)

* Pacienții cu vârste cuprinse între 1 lună și sub 6 luni au avut o vârstă gestațională ≥37 săptămâni.

[†] Expunerile pentru vârste cuprinse între 1 lună și sub 4 luni sunt previziuni bazate pe simulări ale modelului FC pe bază fiziologică ce încorporează date din grupa de vârstă respectivă.

[‡] Valori bazate pe date de la un singur pacient; abaterea standard nu este raportată.

[§] Expunerile la cei cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani sunt previziuni bazate pe simulări din modelul FC populațional care utilizează date obținute pentru acest grup de vârstă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Sarcina și fertilitatea

Ivacaftorul a fost asociat cu reduceri ușoare ale greutateii veziculelor seminale, o scădere a indicelui global de fertilitate și a numărului de sarcini la femele împerecheate cu masculi tratați, și cu reduceri semnificative ale numărului de corpi galbeni și de locuri de implantare, cu reduceri ulterioare ale numărului mediu de pui și ale numărului mediu de embrioni viabili per ciclu gestațional la femelele tratate. Valoarea dozei la care nu se observă efecte adverse (NOAEL) pentru parametrii de fertilitate indică valori de expunere de aproximativ 4 ori mai mare decât expunerea sistemică la ivacaftor și metaboliții acestuia în condițiile administrării ivacaftorului în monoterapie la oamenii adulți, la doza maximă recomandată la om (DMRO). La femelele de șobolan și iepure gestante s-a observat transferul placentar al ivacaftorului.

Dezvoltarea peri- și post-natală

Ivacaftorul a redus indicii de supraviețuire și lactație și a cauzat reducerea greutateii corporale a puilor. NOAEL pentru viabilitatea și creșterea puilor indică valori de expunere de aproximativ 3 ori mai mari decât expunerea sistemică la ivacaftor și metaboliții acestuia în condițiile administrării ivacaftorului în monoterapie la oamenii adulți, la DMRO.

Studii la animale tinere

S-au observat manifestări de cataractă la șobolanii tineri la care medicamentul a fost administrat din ziua 7 până în ziua 35 după naștere, la valori ale expunerii de 0,22 ori mai mari față de DMRO, pe baza expunerii sistemice a ivacaftorului și metaboliților acestuia în condițiile administrării ivacaftorului în monoterapie. Aceste manifestări nu s-au observat la feteșii ale căror mame au fost tratate cu ivacaftor în perioada de gestație din zilele 7 până la 17, la puii de șobolan expuși la ivacaftor prin ingestia de lapte din ziua 20 după naștere, la șobolanii cu vârsta de 7 săptămâni și nici la câinii cu vârsta cuprinsă între 3,5 și 5 luni tratați cu ivacaftor. Nu se cunoaște relevanța potențială a acestor aspecte la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Hipromeloză acetat succinat
Croscarmeloză sodică
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film de acoperire

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (PEG 3350)
Talc
Indigotină, lac de aluminiu (E132)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din folie de aluminiu PVC/Aclar.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

Blister conținând 28, 30, 50, 56, 60 și 100 comprimate filmate.

Blistere perforate cu doze unitare conținând 28 x 1 și 56 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries (Europe) B.V.

Polarisavenue 87

2132JH Hoofddorp, Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16341/2025/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2025