

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ivacaftor STADA 150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ivacaftor 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimatele filmate de culoare albastru deschis, în formă de capsulă, marcate cu „150” pe o față și netede pe cealaltă față cu dimensiunea de 16,5 x 8,4 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ivacaftor STADA 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).
- În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor comprimate, pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, cu fibroză chistică (FC) homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu una dintre următoarele mutații ale genei *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* și *3849+10kbC→T*.
- În cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate, pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică (FC), care prezintă cel puțin o mutație care nu aparține clasei I la nivelul genei *CFTR* (vezi pct. 4.2 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Ivacaftor STADA 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.

Ivacaftor STADA în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Există un număr limitat de pacienți care prezintă mutații care nu sunt enumerate în Tabelul 6 și care pot răspunde la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX). În aceste cazuri, ivacaftor (IVA) în asociere cu IVA/TEZ/ELX poate fi luat în considerare atunci când medicul consideră că beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale și sub supraveghere medicală atentă. Sunt excluși pacienții cu două mutații de clasă I (nule) (mutații despre care se cunoaște că nu produc proteina CFTR), întrucât nu se așteaptă ca aceștia să răspundă la terapia modulatoră (vezi pct. 4.1, 4.4 și 5.1).

Doze

Doza la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste trebuie administrată conform Tabelului 1.

Tabelul 1: Recomandări privind dozele

Vârsta/Greutate	Doza de dimineață	Doza de seară
Ivacaftor în monoterapie		
6 ani și peste, ≥ 25 kg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg
Ivacaftor cu combinația tezacaftor/ivacaftor		
între 6 ani și sub 12 ani, < 30 kg	Un comprimat de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	Un comprimat ivacaftor 75 mg*
între 6 ani și sub 12 ani, ≥ 30 kg	Un comprimat tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg
12 ani și peste	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg
Ivacaftor cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 6 ani și sub 12 ani, < 30 kg	Două comprimate de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Un comprimat ivacaftor 75 mg*
între 6 ani și sub 12 ani, ≥ 30 kg	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg
12 ani și peste	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg

* Ivacaftor STADA este disponibil numai sub formă de comprimate de 150 mg. Astfel, administrarea Ivacaftor STADA la pacienții copii care necesită o doză mai mică de 150 mg nu este posibilă. În aceste cazuri trebuie utilizate alte produse care conțin ivacaftor și care permit administrarea unei astfel de doze.

Doza de dimineață și cea de seară trebuie luate la un interval de aproximativ 12 ore, împreună cu o masă bogată în 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.

Pacienții cărora li se administrează Ivacaftor STADA în cadrul unei scheme terapeutice combinate trebuie sfătuiți să nu utilizeze mai mult de o doză din fiecare medicament în același timp.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A

În timpul administrării concomitente cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A, doza de ivacaftor trebuie ajustată așa cum se detaliază în Tabelul 2. Intervalele de administrare a dozei trebuie modificate în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tabelul 2: Recomandări de scheme terapeutice pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A

Vârstă/ Greutate	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A
Ivacaftor în monoterapie		
6 ani și peste, ≥ 25 kg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor	Un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Alternează în fiecare zi: - un comprimat de dimineață de tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 75 mg în ziua următoare* Fără doza de seară de ivacaftor.	Un comprimat de tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.
între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Alternează în fiecare zi: - un comprimat de dimineață de tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 150 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.
12 ani și peste	Alternează în fiecare zi: - un comprimat de dimineață de tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 150 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Alternează în fiecare zi: - două comprimate de dimineață de ivacaftor 37,5 mg/ tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 75 mg în ziua următoare* Fără doza de seară de ivacaftor.	Două comprimate de ivacaftor 37,5 mg/ tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.
între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Alternează în fiecare zi: - două comprimate de dimineață de ivacaftor 75 mg/ tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 150 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/ tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.
12 ani și peste	Alternează în fiecare zi: - două comprimate de dimineață de ivacaftor 75 mg/ tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 150 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	Două comprimate de ivacaftor 75 mg/ tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg dimineața, de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.

	elexacaftor 100 mg în prima zi - un comprimat de dimineață de ivacaftor 150 mg în ziua următoare Fără doza de seară de ivacaftor.	interval de aproximativ 3-4 zile. Fără doza de seară de ivacaftor.
--	--	---

* Ivacaftor STADA este disponibil numai sub formă de comprimate de 150 mg. Astfel, administrarea Ivacaftor STADA la pacienții copii care necesită o doză mai mică de 150 mg nu este posibilă. În aceste cazuri trebuie utilizate alte produse care conțin ivacaftor și care permit administrarea unei astfel de doze.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Sunt disponibile date foarte limitate de la pacienții vârstnici tratați cu ivacaftor (administrat în monoterapie sau într-o schemă combinată). 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 (clasificarea Child-Pugh Clasa A).

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child-Pugh Clasa B) sau severă (clasificarea Child-Pugh clasa C), doza de ivacaftor trebuie ajustată așa cum se detaliază în Tabelul 3 (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Tabelul 3: Recomandări de scheme terapeutice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Vârstă/ Greutate	Moderată (clasificarea Child-Pugh Clasa B)	Severă (clasificarea Child-Pugh Clasa C)
Ivacaftor în monoterapie		
6 ani și peste, ≥ 25 kg	Un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un comprimat de ivacaftor 150 mg dimineața, o dată la două zile sau mai puțin frecvent, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Un comprimat de tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg dimineața, o dată pe zi. Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un comprimat de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg dimineața, o dată pe zi sau mai puțin frecvent, conform răspunsului clinic și tolerabilității.

		Fără doza de seară de ivacaftor
între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg dimineața, o data pe zi Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi sau mai puțin frecvent, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor
12 ani și peste	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg dimineața, o data pe zi Fără doza de seară de ivacaftor.	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, se administrează un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg dimineața, o dată pe zi sau mai puțin frecvent, conform răspunsului clinic și tolerabilității. Fără doza de seară de ivacaftor
Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ziua 1: două comprimate de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg dimineața ▪ Ziua 2: un comprimat de ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg dimineața Se continuă alternarea dozelor din Ziua 1 și Ziua 2 ulterior. Fără doza de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.
între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ziua 1: două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg dimineața ▪ Ziua 2: un comprimat de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg dimineața Se continuă alternarea dozelor din Ziua 1 și Ziua 2 ulterior. Fără doza de seară de ivacaftor.	Nu trebuie să se administreze.
12 ani și peste	Administrarea nu este recomandată decât dacă beneficiile depășesc riscurile.	Nu trebuie să se administreze.

<p>Dacă se utilizează, doza trebuie ajustată după cum urmează:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ziua 1: două comprimate de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg dimineța ▪ Ziua 2: un comprimat de ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg dimineța <p>Se continuă alternarea dozelor din Ziua 1 și Ziua 2 ulterior.</p> <p>Fără doza de seară de ivacaftor.</p>	
---	--

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ivacaftorului în monoterapie nu au fost stabilite la copiii cu vârsta sub 1 lună sau la copiii cu vârsta sub 6 luni născuți prematur (cu vârsta gestațională mai mică de 37 de săptămâni), nici în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor la copii cu vârsta sub 6 ani și nici în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la copii cu vârsta sub 2 ani. 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.

Pe parcursul tratamentului trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut (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 de sincronizare (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 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 statistice 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.

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

Nu trebuie să se prescrie ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor la pacienții cu FC care sunt heterozigoți pentru mutația *F508del* și au o a doua mutație la nivelul genei *CFTR* care nu sunt listate la pct. 4.1.

Valori serice crescute ale transaminazelor și afectare hepatică

La un pacient cu ciroză și hipertensiune portală, a fost raportată insuficiență hepatică ce a dus la transplant în timpul administrării de ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală hepatică avansată preexistentă (de exemplu, ciroză, hipertensiune portală) și numai în cazul în care se așteaptă ca beneficiile să depășească riscurile. În cazul utilizării la acești pacienți, se impune monitorizarea atentă după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Creșterile moderate ale valorilor serice ale transaminazelor (alanin transaminaza [ALT] sau aspartat transaminaza [AST]) sunt comune la pacienții cu FC. Au fost observate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor la unii pacienți tratați cu ivacaftor în monoterapie și în cadrul schemelor terapeutice cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. La pacienții care utilizează ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, aceste creșteri au fost uneori asociate cu creșteri concomitente ale bilirubinei totale. Prin urmare, evaluările transaminazelor (ALT și AST) și ale bilirubinei totale sunt recomandate tuturor pacienților înainte începerii tratamentului cu ivacaftor, la intervale de 3 luni pe parcursul primului an de tratament și ulterior anual. 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 normalului [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 rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea 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

Administrarea ivacaftorului, fie în monoterapie, fie în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor, nu este recomandată la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cu insuficiență hepatică severă, decât dacă beneficiile depășesc riscurile. Acești pacienți nu trebuie tratați cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2 și pct. 4.8 și 5.2).

La pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cu insuficiență hepatică moderată, nu se recomandă administrarea de ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Tratamentul trebuie avut în vedere numai dacă există o nevoie medicală clară și beneficiile depășesc riscurile. Dacă se utilizează, acesta trebuie administrat cu prudență la o doză redusă (vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2 și pct. 4.8 și 5.2).

Depresie

Au fost raportate cazuri de depresie (inclusiv ideeație suicidară și tentativă de suicid) la pacienții tratați cu ivacaftor, în principal într-o schemă terapeutică în asociere cu tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, apărute de obicei în termen de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau oprirea tratamentului. Pacienții (și îngrijitorii) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza apariția dispoziției depresive, a gândurilor suicidare sau a

schimbărilor neobișnuite de comportament și de a solicita imediat sfatul medicului în cazul apariției acestor simptome.

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).

Mutații care probabil nu răspund la terapia modulatorie

Nu este de așteptat să răspundă la terapia modulatorie CFTR pacienții cu un genotip constând în două mutații CFTR, despre care se știe că nu produc proteină CFTR (adică, două mutații de clasă I).

Studii clinice de comparație a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor cu tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor

Nu a fost efectuat niciun studiu clinic de comparație directă a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor cu tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor la pacienții care nu prezintă variante F508del.

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.

Evenimente de erupție cutanată tranzitorie

Incidența evenimentelor de erupție cutanată tranzitorie în cazul administrării ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a fost mai mare la femei decât la bărbați, în special la femeile care luau contraceptive hormonale. Nu poate fi exclus un rol al contraceptivelor hormonale în apariția erupției cutanate tranzitorii. La pacientele care iau contraceptive hormonale și manifestă erupție cutanată tranzitorie, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și concomitent cu contraceptive hormonale. După rezolvarea erupției cutanate tranzitorii, trebuie să se ia în considerare dacă reluarea tratamentului cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, fără contraceptive hormonale, este adecvată. Dacă nu reapare erupția cutanată tranzitorie, reluarea contraceptivelor hormonale poate fi avută în vedere (vezi pct. 4.8).

Interacțiuni cu medicamente

Inductori ai CYP3A

Expunerea la ivacaftor scade semnificativ prin administrarea concomitentă 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 și tezacaftor și elexacaftor crește prin administrarea concomitentă 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 Tabelul 2 de la pct. 4.2 și pct. 4.5).

Copii și adolescenți

S-au raportat cazuri de opacitate necongenitală a cristalinului/cataractă, fără impact asupra vederii, la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu ivacaftor și scheme 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).

Conținut de 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 Tabelul 2 de la pct. 4.2 și pct. 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 Tabelul 2 de la pct. 4.2 și pct. 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 metabolizii 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 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 glicizidă; 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 P-gp, 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 (0,9%) și creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor (1,8%) la pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor, în timp ce reacții adverse grave de erupție cutanată tranzitorie au fost raportate la 1,5% dintre pacienții cu vârsta de 12 ani și peste tratați cu o schemă combinată cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse observate cu 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. Reacțiile adverse suplimentare observate cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor și/sau în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sunt, de asemenea, oferite în Tabelul 4. 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 4: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior	foarte frecvente
	Rinofaringită	foarte frecvente
	Gripă [†]	frecvente
	Rinită	frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie [†]	frecvente
Tulburări psihice	Depresie	cu frecvență necunoscută

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	foarte frecvente
	Amețeli	foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Durere auriculară	frecvente
	Disconfort auricular	frecvente
	Tinitus	frecvente
	Hiperemie a membranei timpanului	frecvente
	Tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană	foarte frecvente
	Congestie nazală	foarte frecvente
	Respirație anormală [†]	frecvente
	Rinoree [†]	frecvente
	Congestie sinusală	frecvente
	Eritem faringian	frecvente
	Wheezing [†]	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	foarte frecvente
	Diaree	foarte frecvente
	Durere în partea superioară a abdomenului [†]	frecvente
	Flatulență [†]	frecvente
	Greață*	frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor	foarte frecvente
	Creșteri ale valorilor serice ale alanin-aminotransferazei [†]	foarte frecvente
	Creșteri ale valorilor serice ale aspartat-aminotransferazei [†]	frecvente
	Afectare hepatică [^]	cu frecvență necunoscută
	Creșteri ale bilirubinei totale [^]	cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	foarte frecvente
	Acnee [†]	frecvente
	Prurit [†]	frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	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
	Creștere a valorilor creatin-fosfokinazei sanguine [†]	frecvente
	Creștere a tensiunii arteriale [†]	mai puțin frecvente

* Reacție adversă și frecvență raportată în studiile clinice efectuate cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor.

[†] Reacție adversă și frecvență raportată în studiile clinice efectuate cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

[^] Raportare de afectare hepatică (creșteri ale valorilor ALT și AST și ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistentă. Frecvența nu poate fi estimată

din datele disponibile.

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 $3 \times$ 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 $8 \times$ LSN. Niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor nu a prezentat valori serice crescute ale transaminazelor de peste $3 \times$ LSN asociate cu valori crescute ale bilirubinei totale de peste $1,5 \times$ LSN.

La pacienții cărora li s-a administrat ivacaftor, majoritatea cazurilor de creștere a valorilor serice ale transaminazelor de până la 5 ori LSN s-au remis fără întreruperea tratamentului. Administrarea dozelor de ivacaftor a fost întreruptă la majoritatea pacienților cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor de peste $5 \times$ LSN. În 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).

Pe parcursul studiilor de fază 3, controlate cu placebo (cu durata de până la 24 săptămâni) privind tezacaftor/ivacaftor, ratele de incidență ale valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) de > 8 , > 5 sau $> 3 \times$ LSN au fost de 0,2%, 1,0% și 3,4% la pacienții tratați cu tezacaftor/ivacaftor și respectiv de 0,4%, 1,0% și 3,4% la pacienții la care s-a administrat placebo. Un pacient (0,2%) aflat în tratament și 2 pacienți (0,4%) cărora li se administra placebo au încetat definitiv tratamentul din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor. Niciun pacient tratat cu tezacaftor/ivacaftor nu a prezentat valori serice crescute ale transaminazelor, de $> 3 \times$ LSN, asociate cu valori crescute ale bilirubinemiei totale de peste $> 2 \times$ LSN.

Pe parcursul studiului de fază 3, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni privind ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, aceste cifre au fost de 1,5%, 2,5% și 7,9% la pacienții tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și de 1,0%, 1,5% și 5,5% la pacienții la care s-a administrat placebo. Incidența reacțiilor adverse de creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor a fost de 10,9% la pacienții tratați cu ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și de 4,0% la pacienții la care s-a administrat placebo.

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

Evenimente de erupție cutanată tranzitorie

În studiul 445-102, incidența evenimentelor eruptive (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată pruriginoasă) a fost de 10,9% la pacienții tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și 6,5% la pacienții tratați cu placebo. Evenimentele eruptive au fost, în general, de severitate ușoară sau moderată. Incidența evenimentelor eruptive în funcție de sexul pacientului a fost de 5,8% la bărbați și 16,3% la femei la pacienții tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și de 4,8% la bărbați și 8,3% la femei la pacienții tratați cu placebo. La pacienții tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, incidența evenimentelor eruptive a fost de 20,5% la femeile care au luat contraceptive hormonale și 13,6% la femeile care nu au luat contraceptive hormonale (vezi pct. 4.4).

Creșteri ale creatin-fosfokinazei

În studiul 445-102, incidența unor valori maxime ale creatin-fosfokinazei $> 5 \times$ limita superioară a normalului (LSN) a fost de 10,4% în cazul pacienților tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor și 5,0% în cazul pacienților tratați cu placebo. Valorile crescute observate în cazul creatin-fosfokinazei au fost, în general, tranzitorii și asimptomatice, iar multe au fost precedate de efortul fizic. Niciun pacient tratat

cu ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor nu a întrerupt tratamentul din cauza valorilor crescute ale creatin-fosfokinazei.

Creșterea a tensiunii arteriale

În studiul 445-102, creșterea maximă față de valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii a fost de 3,5 mmHg și respectiv 1,9 mmHg în cazul pacienților tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor (valoare inițială: 113 mmHg sistolică și 69 mmHg diastolică) și 0,9 mmHg și respectiv 0,5 mmHg în cazul pacienților tratați cu placebo (valoare inițială: 114 mmHg sistolică și 70 mmHg diastolică).

Procentul pacienților care au avut tensiunea arterială sistolică > 140 mmHg sau tensiunea arterială diastolică > 90 mmHg la cel puțin două determinări a fost de 5,0% și respectiv 3,0% în cazul pacienților tratați cu ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor comparativ cu 3,5% și respectiv 3,5% în cazul pacienților tratați cu placebo.

Copii și adolescenți

Ivacaftor în monoterapie

Siguranța pentru ivacaftor 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 (în monoterapie sau în cadrul unei scheme terapeutice combinate) este în general unitar la copii și adolescenți și este în concordanță cu cel observat la pacienții adulți.

Ratele de incidență ale creșterilor valorilor serice ale 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) sunt descrise în Tabelul 5. În studiile controlate cu placebo, ratele de incidență ale creșterilor valorilor serice ale transaminazelor au fost similare între tratamentul cu ivacaftor (15,0%) și administrarea de placebo (14,6%). Creșterile maxime înregistrate ale valorilor testelor funcționale hepatice au fost în general mai mari la copii și adolescenți, comparativ cu pacienții mai vârstnici. În cadrul tuturor populațiilor, creșterile maxime înregistrate ale valorilor testelor funcționale hepatice 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 reapariția 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 × LSN și AST > 3 până la ≤ 5 × LSN, ceea ce a dus la oprirea tratamentului cu ivacaftor (vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică a valorilor serice crescute ale transaminazelor).

Tabelul 5: 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)

Ivacaftor într-un regim de asociere cu tezacaftor/ivacaftor

Siguranța tezacaftor/ivacaftor în asociere cu ivacaftor a fost evaluată la 124 de pacienți cu vârstă cuprinsă între 6 și sub 12 ani. Doza de 100 mg tezacaftor / 150 mg ivacaftor și ivacaftor 150 mg nu a fost investigată în studii clinice la copii cu vârstă cuprinsă între 6 și sub 12 ani, cu greutatea cuprinsă între 30 și < 40 kg. Profilul de siguranță este, în general, consecvent în rândul copiilor și adolescenților și este, de asemenea, consecvent cu cel al pacienților adulți.

În timpul studiului deschis de fază 3, cu durata de 24 de săptămâni, la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 și sub 12 ani (studiul 661-113 partea B, n = 70), incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 × LSN a fost de 1,4%, 4,3% și respectiv 10,0%. Niciun pacient tratat cu tezacaftor/ivacaftor nu a prezentat o creștere a transaminazelor > 3 × LSN asociată cu o creștere a bilirubinei totale > 2 × LSN și nu a oprit tratamentul cu tezacaftor/ivacaftor din cauza creșterilor transaminazelor. Un pacient a întrerupt tratamentul din cauza transaminazelor crescute iar ulterior a reluat cu succes tratamentul cu tezacaftor/ivacaftor (vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică a valorilor serice crescute ale transaminazelor).

Ivacaftor într-un regim de asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor

Datele privind siguranța tratamentului cu ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor în asociere cu ivacaftor în studiile 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 și 445-124 au fost evaluate la 272 de pacienți cu vârstă cuprinsă între 2 și sub 18 ani. Profilul de siguranță este, în general, consecvent la pacienții pediatrici și adulți.

În timpul studiului 445-106 la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 și sub 12 ani, incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 × LSN a fost de 0,0%, 1,5% și respectiv 10,6%. Niciun pacient tratat cu ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor nu a prezentat o creștere a transaminazelor > 3 × LSN asociată cu o creștere a bilirubinei totale > 2 × LSN și nu a oprit tratamentul din cauza creșterilor transaminazelor (vezi pct. 4.4).

În timpul studiului 445-111 la pacienții cu vârstă cuprinsă între 2 și sub 6 ani, incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) > 8, > 5 și > 3 × LSN a fost de 1,3%, 2,7% și respectiv 8,0%. Niciun pacient tratat cu ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor nu a prezentat o creștere a transaminazelor > 3 × LSN asociată cu o creștere a bilirubinei totale > 2 × LSN și nu a întrerupt tratamentul din cauza creșterilor transaminazelor (vezi pct. 4.4).

Erupție cutanată tranzitorie

În timpul studiului 445-111 la pacienții cu vârstă cuprinsă între 2 și sub 6 ani, 15 (20,0%) subiecți au prezentat cel puțin 1 erupție cutanată tranzitorie, 4 (9,8%) femei și 11 (32,4%) bărbați.

Opacifierea cristalinului

Un pacient a avut un eveniment advers de opacifiere a cristalinului.

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

Ivacaftor în monoterapie

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.

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Elexacaftor și tezacaftor sunt corectori CFTR care se leagă la diferite locuri pe proteina CFTR și au un efect aditiv în facilitarea procesării celulare și a transportului CFTR pentru a crește cantitatea de proteină CFTR care ajunge pe suprafața celulelor, în comparație cu oricare dintre molecule în monoterapie. Atunci când ivacaftor este administrat în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, efectul combinat este creșterea cantității și a funcției CFTR la suprafața celulelor, ceea ce duce la creșterea activității CFTR, măsurată prin transportul de clorură mediat de CFTR.

Analiza transportului clorurii mediat de CFTR pe celule tiroidiene Fischer de șobolan (FRT) care exprimă mutația CFTR

Răspunsul de transport al clorurii asociată mutației proteinei CFTR la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a fost măsurat în cadrul studiilor de electrofiziologie în cameră Ussing, folosind un set de linii celulare FRT transfectate cu mutații *CFTR* individuale. Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a crescut transportul clorurii în celulele FRT care exprimă mutații *CFTR* selectate.

Pragul de răspuns de transport al clorurii mediat de CFTR *in vitro* a fost desemnat drept creșterea netă cu cel puțin 10% din limita normală față de valoarea inițială, deoarece aceasta prezice sau se poate aștepta în mod rezonabil să prezică răspunsul clinic. Pentru mutațiile individuale, amploarea modificării nete față de valoarea inițială în ceea ce privește transportul clorurii mediat de CFTR *in vitro* nu este corelată cu amploarea răspunsului clinic.

În FC, prezența unei mutații *CFTR* responsive la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, pe baza datelor *in vitro* pe celule FRT, va duce probabil la un răspuns clinic.

Tabelul 6 enumeră mutațiile *CFTR* responsive la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Apariția mutațiilor *CFTR* enumerate în acest tabel nu trebuie utilizată în locul unui diagnostic de fibroză chistică și nici ca unic factor determinant în scopul prescrierii.

Tabelul 6: Mutații *CFTR* identificate ca fiind responsive la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pe baza datelor clinice și/sau datelor *in vitro*

293A→G	E217G	H620Q	N900K	S50P
314del9	E264V	H939R	N1088D	S108F
546insCTA	E282D	H939R;H949L‡	N1195T	S158N
548insTAC	E292K	H954P	N1303I	S182R
711+3A→G*	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
1140-1151dup	E403D	H1079P	P5L†	S341P
1336K	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507 1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G*	E1433K	I336L	P1013L	S624R
†				
3331del6	F87L	I444S	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I497S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I502T	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I506L	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506V	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V;D1168G‡	Q98R	S912L;G1244V‡
3849+10kbC→	F433L	I521S	Q151K	S912T
T* †				
3850G→A	F508C;S1251 N‡	I530N	Q179K	S945L*†
3978G→C	F508del*	I556V	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W	I586V	Q237H	S977F
	‡			
A62P	F575Y	I601F	Q237P	S977F;R1438W
A107G	F587I	I618N	Q359K;T360K‡	‡
A120T	F587L	I618T	Q359R	S1045Y
A141D	F693L(TTG)	I980K	Q372H	S1118F
A155P	F932S	I1023R	Q493L	S1159F
A234D	F1016S	I1139V	Q493R	S1159P
A234V	F1052V	I1203V	Q552P	S1188L
A238V	F1074L	I1234L	Q1012P	S1251N
A309D	F1078S	I1234V	Q1209P	S1255P
A349V	F1099L	I1269N	Q1291H	T338I
A357T	F1107L	I1366N	Q1291R	T351I
A455E*†	G27E	I1366T	Q1313K	T351S

A455V	G27R	K162E	Q1352H	T351S;R851L‡
A457T	G126D	K464E	R31L	T388M
A462P	G178E	K464N	R74Q	T465I
A534E	G178R	K522E	R74Q;R297Q‡	T501A
A554E	G194R	K522Q	R74Q;V201M;D 1270N‡	T582S
A566D	G194V	K951E	R74W	T908N
A872E	G213E	K1060T	R74W;D1270N‡	T990I
A1006E	G213E;R668C‡	L15P	R74W;R1070W; D1270	T1036N*
A1025D	G213V	L15P;L1253F‡	N‡	T1057R
A1067P	G226R	L32P	R74W;S945L‡	T1086A
A1067T	G239R	L88S	R74W;V201M‡	T1086I
A1067V	G253R	L102R;F1016S‡	R74W;V201M;D 1270N‡	T1246I
A1081V	G314E	L137P	R74W;V201M;L 997F‡	T1299I
A1087P	G314R	L159S	R75L	T1299K
A1319E	G424S	L165S	R75Q;L1065P‡	V11I
A1374D	G437D	L167R	R75Q;N1088D‡	V93D
A1466S	G461R	L206W*†	R75Q;S549N‡	V201M
C225R	G461V	L210P	R117C†	V232A
C491R	G463V	L293P	R117C;G576A;R 668C‡	V232D
C590Y	G480C	L327P	R117G	V317A
C866Y	G480D	L333F	R117H*	V322M
c.1367_1369dup				
TTG	G480S	L333H	R117L	V392G
D58H	G500D	L346P	R117L;L997F‡	V456A
D58V	G545R	L441P	R117P	V456F
D110E	G551A	L453S	R248K	V520I
D110H	G551D*	L467F	R258G	V562I;A1006E‡
D110N	G551R	L558F	R297Q	V562L
D192G	G551S	L619S	R334L	V591A
D192N	G576A;R668C‡	L633P	R334Q	V603F
D373N	G576A;S1359Y‡	L636P	R334W	V920L
D426N	G622D	L927P	R347H*	V920M
D443Y	G622V	L967F;L1096R‡	R347L	V1008D
D443Y;G576A;R 668C‡	G628A	L973F	R347P	V1010D
D529G	G628R	L1011S	R352Q	V1153E
D565G	G85E*†	L1065R	R352W	V1240G
D567N	G930E	L1077P*†	R516S	V1293G
D579G	G970D	L1227S	R553Q	V1293I
D614G	G970S	L1324P	R555G	V1415F
D651H	G970V	L1335P	R600S	W202C
D651N	G1047D	L1388P	R709Q	W361R
D806G	G1047R	L1480P	R751L	W496R
D924N	G1061R	M150K	R792G	W1098C
D979A	G1069R	M150R	R792Q	W1282G
D979V	G1123R	M152L	R810G	W1282R
D985H	G1173S	M152V	R851L	Y89C
D985Y	G1237V	M265R	R933G	Y109H
D993A	G1244E	M348K	R1048G	Y109N
D993G	G1244R	M394L	R1066C	Y122C
D993Y	G1247R	M469V	R1066G	Y161C

D1152A	G1249E	M498I	R1066H*†	Y161D
D1152H*†	G1249R	M952I	R1070P	Y161S
D1270N*	G1265V	M952T	R1070Q	Y301C
D1270Y	G1298V	M961L	R1070W	Y563N
D1312G	G1349D	M1101K*†	R1162Q	Y913S
	G149R;G576A;R			
D1377H	668C‡	M1137R	R1239S	Y919C
D1445N	H139L	M1137V	R1283G	Y1014C
E56K	H139R	M1210K	R1283M	Y1032C
E60K	H146R	N186K	R1283S	Y1032N
E92K	H199Q	N187K	R1438W	Y1073C
E116K	H199Y	N396Y	S13F	Y1092H
E116Q	H609L	N418S	S13P	Y1381H
E193K	H620P		S18I	
			S18N	

Există persoane cu FC care prezintă două mutații CFTR rare, non-*F508del*, care nu sunt enumerate în Tabelul 6. Cu condiția să nu prezinte două mutații de clasa I (nule) (mutații despre care se știe că nu produc proteina CFTR) (vezi pct. 4.1), este posibil ca acestea să răspundă la tratament. În aceste cazuri, ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor poate fi luat în considerare atunci când medicul consideră că beneficiile potențiale depășesc riscurile potențiale și sub supraveghere medicală atentă.

Diagnosticul individual de FC trebuie să se bazeze pe ghidurile de diagnostic și pe raționamentul clinic, deoarece există o variabilitate considerabilă a fenotipului la pacienții care prezintă același genotip.

* Mutații susținute de date clinice.

† Mutații susținute de date provenite din practica reală la ≥ 5 pacienți.

‡ Mutații complexe/compuși în care o singură alelă a genei *CFTR* prezintă mutații multiple; acestea există independent de prezența mutațiilor pe cealaltă alelă.

Mutațiile care nu au fost adnotate sunt incluse pe baza testului FRT, în care un răspuns pozitiv indică un răspuns clinic.

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 (Î 95% -28; -20). În cadrul analizelor de subgrup în funcție de vârstă, diferența de tratament a fost de -21,87 mmol/l (Î 95%: -26,46; -17,28) la pacienții cu vârsta de 18 ani sau peste și de -27,63 mmol/l (Î 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.

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor

În cadrul studiului 661-106 (pacienți homozigoți pentru mutația *F508del*), diferența de tratament între ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea absolută medie de la momentul inițial până în săptămâna 24, a fost de -10,1 mmol/l (ÎI 95%: -11,4; -8,8).

În cadrul studiului 661-108 (pacienți heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală), diferența de tratament în ceea ce privește modificarea absolută medie de la momentul inițial până în săptămâna 8 a concentrației de clorură în transpirație, a fost de -9,5 mmol/l (ÎI 95%: -11,7; -7,3) între tezacaftor/ivacaftor în asociere cu ivacaftor și placebo, și de -4,5 mmol/l (ÎI 95%: -6,7; -2,3) între ivacaftor și placebo.

În cadrul studiului 661-115 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani homozigoți sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală), modificarea absolută medie de la momentul inițial până în săptămâna 8 a concentrației de clorură în transpirație a fost de -12,3 mmol/l (ÎI 95%: -15,3; -9,3) în cadrul tratamentului cu tezacaftor/ivacaftor.

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

În cadrul studiului 445-102 (pacienți cu mutație *F508del* pe o alelă și cu o mutație pe o a doua alelă care anticipează fie absența producerii unei proteine CFTR, fie o proteină CFTR care nu transportă clorul și nu este responsabilă la ivacaftor și tezacaftor/ivacaftor (mutație minim funcțională) *in vitro*), diferența între terapia cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comparativ cu administrarea placebo în ceea ce privește modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială și până în săptămâna 24 a fost de -41,8 mmol/l (ÎI 95%: -44,4; -39,3).

În cadrul studiului 445-103 (pacienți homozigoți pentru mutația *F508del*), diferența între terapia cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comparativ cu tratamentul cu tezacaftor/ivacaftor în ceea ce privește modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială și până în săptămâna 4 a fost de -45,1 mmol/l (ÎI 95%: -50,1; -40,1).

În cadrul studiului 445-104 (pacienți heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație pe o a doua alelă cu un defect de sincronizare sau activitate reziduală a CFTR), diferența între terapia cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, comparativ cu grupul de control (grupul cu ivacaftor în monoterapie sau grupul cu tezacaftor/ivacaftor în asociere cu ivacaftor) în ceea ce privește modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială și până în săptămâna 8 a fost de -23,1 mmol/l (ÎI 95%: -26,1; -20,1).

În cadrul studiului 445-106 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani, homozigoți pentru mutația *F508del* sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație minim funcțională), modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială (n = 62) și până în săptămâna 24 (n = 60) a fost de -60,9 mmol/l (ÎI 95%: -63,7; -58,2)*. Modificarea medie absolută a concentrației de clorură în transpirație față de valoarea inițială în săptămâna 12 (n=59) a fost de -58,6 mmol/l (ÎI 95%: -61,1, -56,1).

* Nu toți participanții incluși în analiză au avut date disponibile pentru toate vizitele de urmărire, în special începând cu săptămâna 16. Capacitatea de a colecta date în săptămâna 24 a fost zădărnicită de pandemia de COVID-19. Datele din săptămâna 12 au fost cel mai puțin afectate de pandemie.

În cadrul studiului 445-116 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și mai puțin de 12 ani, heterozigoți pentru mutația *F508del* și o mutație minim funcțională), diferența mediei între tratamente pentru grupul cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor în asociere cu ivacaftor față de grupul cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -51,2 mmol/l (ÎI 95%: -55,3, -47,1).

În cadrul studiului 445-124 (pacienți cu vârsta de 6 ani și peste cu o mutație calificată *CFTR* non-*F508del* responsabilă la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor), modificarea absolută medie a clorurii în transpirație de la momentul inițial până în săptămâna 24 comparativ cu placebo a fost de -28,3 mmol/l (Î 95%: -32,1; -24,5 mmol/l; $P < 0,0001$).

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, placebo-controlate, multicentrice, la pacienți cu FC stabili 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 intervale 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 clorurii de sodiu hipertonică inhalatorii.

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, pacienților din grupul cu placebo li s-au administrat unele medicamente cu o frecvență mai ridicată decât celor 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 (Î 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 (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV_1 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 FEV_1 (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 FEV_1 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 (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV_1 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 (Î 95%) a valorii procentuale anticipate a FEV_1 de la momentul inițial până în săptămâna 24, la pacienții cu o valoare a FEV_1 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 7.

Tabelul 7: Efectul ivacaftorului asupra altor criterii finale privind eficacitatea în cadrul studiilor 770-102 și 770-103

Criteriul final	Study 770-102		Study 770-103	
	Diferența de tratament ^a (ÎI 95%)	Valoarea <i>p</i>	Diferența de tratament ^a (ÎI 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 vârstă, în săptămâna 48 ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

ÎI: 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 durată 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 intervale 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 durată de 4 până la 8 săptămâni. Nu s-a permis administrarea soluției saline hipertone inhalatorii. 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 $FEV_1 \geq 40\%$ (valoarea anticipată medie a FEV_1 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 FEV_1 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 FEV_1 (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 (ÎI 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 FEV_1 în săptămâna 8) este indicat în Tabelul 8. Pe baza răspunsurilor clinice (valoarea procentuală anticipată a FEV_1) și farmacodinamice (concentrația de clorură în transpirație) la ivacaftor, eficacitatea la pacienții cu mutație *G970R* nu a putut fi stabilită.

Tabelul 8: 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 FEV_1	IMC (kg/m^2)	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 FEV_1 (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 (2)</i>	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N (6)</i>	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R (4)</i>	-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 CTFR 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 (ÎI 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 transferați 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 transferați în studiul 770-105, 22 în grupul cu placebo/ivacaftor și 26 în grupul cu ivacaftor/ivacaftor.

Tabelul 9 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 9: 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)
Studiu 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)
Studiu 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.

Studiu 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 (Î 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). Tratatamentul 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 (Î 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% (Î 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% (Î 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 [Î 95%: 2,2; 14,6] puncte) și modificarea medie a concentrației de clorură în transpirație de la momentul inițial (vezi Efecte farmacodinamice).

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor sau cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Eficacitatea și siguranța ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor la pacienți cu FC cu vârsta de 12 ani și peste a fost evaluată în două studii clinice: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, efectuat la 504 pacienți care erau homozigoți pentru mutația *F508del* (studiul 661-106); și un studiu de tranziție, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo și cu ivacaftor, cu 2 perioade și 3 tratamente, cu durata de 8 săptămâni, efectuat la 244 pacienți care erau heterozigoți pentru mutația *F508del* și aveau o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală (studiul 661-108). Siguranța și eficacitatea pe termen lung a schemei terapeutice combinate a fost, de asemenea, evaluată la ambele grupe de pacienți într-un studiu de extensie pe termen lung în regim deschis, de tranziție, cu durata de 96 săptămâni (studiul 661-110). Pentru date suplimentare, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tezacaftor/ivacaftor.

Eficacitatea și siguranța ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste a fost evaluată în trei studii de fază 3, cu protocol randomizat, de tip dublu-orb, controlate cu placebo (pacienții erau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație cu funcție minimă pe a doua alelă, n=403) și studii cu control activ (pacienții erau homozigoți pentru mutația *F508del*, n=107 sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o mutație de sincronizare sau cu activitate reziduală a CFTR pe a doua alelă, n=258), cu durata de 24 (studiul 445-102), 4 (studiul 445-103) și respectiv 8 săptămâni (studiul 445-104). Pacienții din toate studiile au fost eligibili pentru a intra în studiile de extensie pe termen lung, cu tranziție, în regim deschis (studiul 445-105 sau 445-110).

Eficacitatea și siguranța ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimate la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste cu mutații *CFTR* non-*F508del* responsive la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a fost demonstrată într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (n = 307) și în cadrul unui studiu observațional retrospectiv (CFD-016; n = 422) al rezultatelor clinice din practica reală.

Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru informații suplimentare.

Copii și adolescenți

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor

Eficacitatea și siguranța la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani (vârsta medie 8,6 ani) a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază 3, dublu-orb, cu durata de 8 săptămâni (studiul 661-115), efectuat la 67 pacienți care au fost randomizați în raport 4:1 fie pentru a li se administra ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația tezacaftor/ivacaftor, fie la un grup în regim orb. Patruzeci și doi de pacienți erau homozigoți pentru mutația *F508del* (F/F) și 12 erau heterozigoți pentru mutația *F508del* și aveau o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală (F/RF). Pacienții au fost eligibili pentru a participa la un studiu de tranziție, în regim deschis, cu durata de 96 săptămâni (studiul 661-116 partea A). Pentru date suplimentare, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru tezacaftor/ivacaftor.

Ivacaftor în cadrul unei scheme terapeutice cu combinația ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Farmacocinetica și siguranța la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani (n = 66) și la cei cu vârsta de la 2 la mai puțin de 6 ani (n = 75) care aveau cel puțin o mutație *F508del* au fost evaluate în cadrul a două studii deschise, cu durata de 24 săptămâni (studiul 445-106 și studiul 445-116). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru informații suplimentare.

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține ivacaftor la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în fibroza chistică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

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) $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$ 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 intervale de 12 ore, la 450 mg la intervale de 12 ore. Când se administrează împreună cu alimente cu conținut lipidic, expunerea la ivacaftor a crescut de aproximativ 2,5 – 4 ori. Când se administrează concomitent cu tezacaftor și elexacaftor, creșterea valorii ASC a fost similară (de aproximativ 3 ori, respectiv de 2,5 până la 4 ori). Prin urmare, ivacaftorul, administrat în monoterapie sau într-o schemă terapeutică cu combinațiile tezacaftor/ivacaftor sau ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, trebuie administrat cu alimente cu conținut lipidic. În condițiile consumului de alimente, valoarea mediană (intervalul de valori) pentru t_{max} este de aproximativ 4,0 (3,0; 6,0) ore.

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 intervale 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 farmacologic. M6

posedă mai puțin de o cincizecime din potența ivacaftorului și nu este considerat activ farmacologic.

Efectul genotipului heterozigot CYP3A4*22 asupra expunerii la ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor este consecvent cu efectul administrării concomitente al unui inhibitor slab al CYP3A4, care nu este relevant clinic. Nu se consideră necesară ajustarea dozei pentru ivacaftor, tezacaftor sau elexacaftor. 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 intervale de doze 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 demografic. Simulările pentru anticiparea expunerii la ivacaftor la starea de echilibru au arătat că prin reducerea dozei de la 150 mg, la intervale 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 intervale de 12 ore la adulții care nu prezintă insuficiență hepatică.

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasificarea Child-Pugh Clasa B, scor 7 - 9), ASC a ivacaftorului a crescut cu aproximativ 50% după doze repetate, administrate timp de 10 zile, de tezacaftor și ivacaftor sau ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor.

Impactul insuficienței hepatice severe (clasificarea 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.

Pentru îndrumări cu privire la administrarea corespunzătoare și modificarea dozei, vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2.

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 între bărbați și femei.

Vârșnici

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.

Parametrii farmacocinetici ai ivacaftorului în cadrul unei scheme terapeutice cu tezacaftor la pacienții vârstnici (65-72 ani) sunt comparabili cu cei de la adulții 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 10.

Tabelul 10: Media (DS) expunerii la ivacaftor pe grupe de vârstă

Grupă de vârstă	Doză	C _{min, ss} (μg/ml)	ASC _{0-12h, ss} (μg·ora/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 ani și 5 ani (< 14 kg)	50 mg o dată la 12 ore	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
între 2 ani 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 ani 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 ani și 11 ani [§] (≥ 25 kg)	150 mg o dată la 12 ore	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
între 12 ani și 17 ani	150 mg o dată la 12 ore	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Adulți (≥ 18 ani)	150 mg o dată la 12 ore	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

- * 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 PK 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 PK 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 metabolizii 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 metabolizii 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 metabolizilor 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

Hipromeloză acetat succinat

Laurilsulfat de sodiu (E487)

Celuloză microcristalină silicifiată

(este compusă din celuloză microcristalină și dioxid de siliciu coloidal anhidru)

Manitol (E421)

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Film de acoperire

Alcool polivinilic parțial hidrolizat (E1203)
Carbonat de calciu (E170)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)
Indigotină (E132)
Ceară Carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaje cu blistere: 3 ani.
Flacon: 30 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

- Blistere din OPA/Al/PVC//Al sau blistere transparente din PVC/PCTFE(Aclar)//Al
- Flacoane din polietilenă (PEÎD)

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaje:

Ambalaje cu blistere conținând 7, 14, 28, 56 și 98 comprimate filmate.
Ambalaje cu blistere cu doze unitare conținând 14x1, 28x1, 56x1 și 98x1 comprimate filmate.
Flacoane conținând 56 și 60 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16550/2026/01-20

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: aprilie 2026.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2026.