

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ivakaftor Galenika 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg ivakaftorja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Svetlo modre filmsko obložene tablete v obliki kapsule z vtisnjeno oznako "150" na eni strani in brez oznake na drugi, dimenzije 16,5 x 8,4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ivakaftor Galenika je indiciarno:

- kot monoterapija za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih 6 let in več in s telesno maso 25 kg ali več, s cistično fibrozo (CF), ki imajo mutacijo *R117H* v genu *CFTR* ali eno od naslednjih mutacij spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (razred III) v genu regulatorju transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ali *S549R* (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- v kombinirani shemi s tabletami tezakaftorja/ivakaftorja za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih 6 let in več, s cistično fibrozo (CF), ki so homozigotni za mutacijo *F508del* ali ki so heterozigotni za mutacijo *F508del* in imajo eno od naslednjih mutacij v genu *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* ali *3849+10kbC→T*;
- v kombinirani shemi s tabletami ivakaftorja/tezakaftorja/eleksakaftorja za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih 6 let in več, s cistično fibrozo (CF), ki imajo vsaj eno mutacijo v genu *CFTR*, ki ni razreda I (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ivakaftor Galenika smejo predpisovati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze. Če bolnikov genotip ni znan, je treba pred začetkom zdravljenja z uporabo natančnega in validiranega genotipskega testa potrditi prisotnost mutacije z indikacijo v genu *CFTR* (glejte poglavje 4.1). Fazo variante poli-T, identificirano z mutacijo *R117H*, je treba določiti v skladu z lokalnimi kliničnimi priporočili.

Zdravilo Ivakaftor Galenika v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem

Samo majhno število bolnikov ima mutacije, ki niso navedene v preglednici 6 in utegnejo biti odzivne na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor (IVA/TEZ/ELX). V teh primerih lahko ivakaftor (IVA) v kombinaciji z IVA/TEZ/ELX pride v poštev, če zdravnik meni, da morebitne koristi odtehtajo morebitna tveganja, in pod skrbnim medicinskim nadzorom. Izključeni so bolniki z dvema mutacijama

razreda I (ničelnima) (mutacije, za katere je znano, da ne izdelujejo beljakovine CFTR), saj se ne pričakuje, da se bodo odzvali na zdravljenje z modulatorjem (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

Odmerki, ki jih je treba dajati odraslim, mladostnikom in otrokom, starim 6 let in več, so navedeni v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje

Starost/telesna masa	Jutranji odmerek	Večerni odmerek
Ivakaftor kot monoterapija		
6 let ali več, ≥ 25 kg	ena tableta 150 mg ivakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja
Ivakaftor v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem		
6 let do <12 let, < 30 kg	ena tableta 50 mg tezakaftorja/75 mg ivakaftorja	ena tableta 75 mg ivakaftorja*
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	ena tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja
12 let in več	ena tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja
Ivakaftor v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem		
6 let do <12 let, < 30 kg	dve tableti 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja	ena tableta 75 mg ivakaftorja*
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja
12 let in več	dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja	ena tableta 150 mg ivakaftorja

*Zdravilo Ivakaftor Galenika je na voljo samo v obliki 150 mg tablet. Zato zdravila Ivakaftor Galenika ni mogoče dati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerek, manjši od polnega 150 mg odmerka. V teh primerih je treba uporabiti druga zdravila z ivakaftorjem, ki ponujajo takšno možnost.

Jutranji in večerni odmerek je treba vzeti v razmiku približno 12 ur, s hrano, ki vsebuje maščobe (glejte Način uporabe).

Izpušчени odmerki

Če je od izpuščenega jutranjega ali večernega odmerka minilo manj kot 6 ur, morate bolniku svetovati, naj čimprej vzame izpuščen odmerek in nato vzame naslednji odmerek ob redno načrtovanem času. Če je od časa, ko bolnik navadno vzame odmerek, minilo več kot 6 ur, morate bolniku svetovati, naj počaka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Ivakaftor Galenika v kombinirani shemi, morate svetovati, naj sočasno ne vzamejo več kot enega odmerka niti enega niti drugega zdravila.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

Med sočasno uporabo skupaj z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A je treba odmerek ivakaftorja prilagoditi, kot je podrobno opisano v preglednici 2. Presledke med odmerki je treba spremeniti v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem zdravila (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Preglednica 2: Priporočila za odmerjanje za sočasno uporabo z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A

Starost/telesna masa	Zmerni zaviralci CYP3A	Močni zaviralci CYP3A
Ivakaftor kot monoterapija		
6 let in starejši, ≥ 25 kg	Ena jutranja tableta 150 mg ivakaftorja enkrat na dan. Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Ena jutranja tableta 150 mg ivakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen. Brez večernega odmerka ivakaftorja.
Ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem		
6 let do < 12 let, < 30 kg	Izmenično dajajte vsak dan: - eno jutranjo tableto 50 mg tezakaftorja/75 mg ivakaftorja prvega dne, - eno jutranjo tableto 75 mg ivakaftorja naslednjega dne.* Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Ena jutranja tableta 50 mg tezakaftorja/75 mg ivakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen. Brez večernega odmerka ivakaftorja.
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	Izmenično dajajte vsak dan: - eno jutranjo tableto 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja prvega dne, - eno jutranjo tableto 150 mg ivakaftorja naslednjega dne. Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Ena jutranja tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen. Brez večernega odmerka ivakaftorja.
12 let ali več	Izmenično dajajte vsak dan: - eno jutranjo tableto 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja prvega dne, - eno jutranjo tableto 150 mg ivakaftorja naslednjega dne. Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Ena jutranja tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen. Brez večernega odmerka ivakaftorja.
Ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem		
6 let do < 12 let, < 30 kg	Izmenično dajajte vsak dan: - dve jutranji tableti 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja prvega dne, - eno jutranjo tableto 75 mg ivakaftorja naslednjega dne.* Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Dve jutranji tableti 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen. Brez večernega odmerka ivakaftorja.

6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	Izmenično dajajte vsak dan: - dve jutranji tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja prvega dne, - eno jutranjo tableto 150 mg ivakaftorja naslednjega dne. Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Dve jutranji tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen. Brez večernega odmerka ivakaftorja.
12 let ali več	Izmenično dajajte vsak dan: - dve jutranji tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja prvega dne, - eno jutranjo tableto 150 mg ivakaftorja naslednjega dne. Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Dve jutranji tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja dvakrat na teden, približno 3 do 4 dni narazen. Brez večernega odmerka ivakaftorja.

*Zdravilo Ivakaftor Galenika je na voljo samo v obliki 150 mg tablet. Zato zdravila Ivakaftor Galenika ni mogoče dati pediatričnim bolnikom, ki potrebujejo odmerke, manjši od polnega 150 mg odmerka. V teh primerih je treba uporabiti druga zdravila z ivakaftorjem, ki ponujajo takšno možnost.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Za starejše bolnike, zdravljene z ivakaftorjem (v obliki monoterapije ali v kombinirani shemi), so na voljo zelo omejeni podatki. Prilagajanje odmerka, specifično za to populacijo bolnikov, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 ml/min ali manj) ali končno odpovedjo ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po klasifikaciji Child-Pugh) ni potrebno prilagajanje odmerjanja.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) ali hudo okvaro jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh) je treba odmerek ivakaftorja prilagoditi, kot je podrobno opisano v preglednici 3 (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Preglednica 3: Priporočila za odmerjanje za bolnike z zmerno ali hudo okvaro jeter

Starost/telesna masa	Zmerna okvara jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh)	Huda okvara jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh)
Ivakaftor kot monoterapija		
6 let ali več, ≥ 25 kg	Ena jutranja tableta 150 mg ivakaftorja enkrat na dan. Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Uporaba se ne priporoča , razen če se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja. V primeru uporabe: ena jutranja tableta 150 mg ivakaftorja vsak drugi dan ali manj pogosto v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem zdravila. Brez večernega odmerka ivakaftorja.
Ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem		
6 let do < 12 let, < 30 kg	Ena jutranja tableta 50 mg tezakaftorja/75 mg ivakaftorja enkrat na dan. Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Uporaba se ne priporoča , razen če se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja. V primeru uporabe: ena jutranja tableta 50 mg tezakaftorja/75 mg ivakaftorja enkrat na dan ali manj pogosto v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem zdravila. Brez večernega odmerka ivakaftorja.
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	Ena jutranja tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja enkrat na dan. Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Uporaba se ne priporoča , razen če se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja. V primeru uporabe: ena jutranja tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja enkrat na dan ali manj pogosto v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem zdravila. Brez večernega odmerka ivakaftorja.
12 let in več	Ena jutranja tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja enkrat na dan. Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Uporaba se ne priporoča , razen če se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja. V primeru uporabe: ena jutranja tableta 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja enkrat na dan ali manj pogosto v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem zdravila. Brez večernega odmerka ivakaftorja.
Ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem		

Starost/telesna masa	Zmerna okvara jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh)	Huda okvara jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh)
6 let do < 12 let, < 30 kg	Uporaba se ne priporoča, razen če se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja. V primeru uporabe morate odmerek prilagoditi takole: • 1. dan: dve tableti 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja zjutraj; • 2. dan: eno tableto 37,5 mg ivakaftorja/25 mg tezakaftorja/50 mg eleksakaftorja zjutraj. Nato izmenjajte nadaljajte s 1. dnevom in 2. dnevom. Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Uporaba ni dovoljena.
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	Uporaba se ne priporoča, razen če se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja. V primeru uporabe morate odmerek prilagoditi takole: • 1. dan: dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja zjutraj; • 2. dan: eno tableto 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja zjutraj. Nato izmenjajte nadaljajte s 1. dnevom in 2. dnevom. Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Uporaba ni dovoljena.

Starost/telesna masa	Zmerna okvara jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh)	Huda okvara jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh)
12 let ali več	Uporaba se ne priporoča, razen če se pričakuje, da bodo koristi odtehtale tveganja. V primeru uporabe morate odmere prilagoditi takole: 1. dan: dve tableti 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja zjutraj; 2. dan: eno tableto 75 mg ivakaftorja/50 mg tezakaftorja/100 mg eleksakaftorja zjutraj. Nato izmenjate nadaljujete s 1. dnevom in 2. dnevom. Brez večernega odmerka ivakaftorja.	Uporaba ni dovoljena.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ivakaftorja v obliki monoterapije pri otrocih, mlajših od 1 meseca, niti pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, ki so se rodili nedonošeni (manj kot 37 tednov gestacijske starosti), niti v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem pri otrocih, mlajših od 6 let, niti v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Pri bolnikih, mlajših od 6 let, z mutacijo *R117H* v genu *CFTR*, so na voljo omejeni podatki. Razpoložljivi podatki pri bolnikih, starih 6 let in več, so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnikom je treba naročiti, naj tablete pogoltnejo cele. Bolniki tablet ne smejo žvečiti, zdrobiti ali lomiti, preden jih pogoltnejo, ker trenutno ni na voljo kliničnih podatkov, ki bi podpirali druge načine uporabe.

Tablete ivakaftorja je treba jemati z obrokom hrane, ki vsebuje maščobe.

Med zdravljenjem se je treba izogibati hrani in pijači, ki vsebuje grenivko (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V študije 770-102, 770-103, 770-111 in 770-110 so bili vključeni samo bolniki s CF, ki so imeli mutacijo spreminjanja prehodnosti *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* (razred III) ali mutacijo *G970R* ali *R117H* na vsaj enem alelu gena *CFTR* (glejte poglavje 5.1).

V študijo 770-111 so bili vključeni štirje bolniki z mutacijo *G970R*. Pri treh od štirih bolnikov se je test kloridov v znoju spremenil za < 5 mmol/l in ta skupina ni pokazala klinično pomembnega izboljšanja FEV₁ po 8 tednih zdravljenja. Klinične učinkovitosti pri bolnikih z mutacijo *G970R* gena *CFTR* niso mogli dokazati (glejte poglavje 5.1).

Rezultati učinkovitosti iz študije II. faze pri bolnikih s CF, ki so homozigotni za mutacijo *F508del* v genu *CFTR*, niso pokazali statistično značilne razlike v FEV₁ vseh 16 tednov zdravljenja z ivakaftorjem v primerjavi s placebom (glejte poglavje 5.1). Zato uporaba monoterapije z ivakaftorjem pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Manj dokazov pozitivnega vpliva ivakaftorja so našli pri bolnikih z mutacijo *R117H-7T*, povezano z manj hudo boleznijo v študiji 770-110 (glejte poglavje 5.1).

Ivakaftorja v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ne smemo predpisovati bolnikom s CF, ki so heterozigotni za mutacijo *F508del* in imajo drugo mutacijo *CFTR*, ki ni navedena v poglavju 4.1.

Zvišane transaminaze in poškodba jeter

Pri bolniku s cirozo in portalno hipertenzijo so poročali o odpovedi jeter, ki je privedla do presaditve, medtem ko je bolnik prejemal ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem. To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječo napredovalo boleznijo jeter (npr. cirozo, portalno hipertenzijo) in samo, če pričakujete, da bodo koristili odtehtale tveganja. Če se zdravilo uporablja pri teh bolnikih, jih morate po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Zmerno zvišanje aminotransferaz (alanin aminotransferaza [ALT] ali aspartat aminotransferaza [AST]) je pri bolnikih s CF pogosto. Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih samo z ivakaftorjem ali s kombinirano shemo s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, so opazili zvišanje aminotransferaz. Pri bolnikih, ki jemljejo ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, so ta zvišanja včasih povezana s sočasnimi zvišanji celotnega bilirubina. Zato so določitve transaminaz (AST in ALT) in celotnega bilirubina priporočljive pri vseh bolnikih, preden uvedemo ivakaftor, vsake 3 mesece prvo leto zdravljenja, nato pa enkrat na leto. Pri vseh bolnikih z anamnezo bolezni jeter ali zvišanja aminotransferaz pride v poštev pogostejše spremljanje testov delovanja jeter. V primeru pomembnih zvišanj aminotransferaz (npr. bolniki z ALT ali AST $> 5 \times$ zgornja meja normalnih vrednosti (upper limit of normal-ULN) ali ALT ali AST $> 3 \times$ ULN z bilirubinom $> 2 \times$ ULN) je treba prekiniti odmerjanje in skrbno spremljati laboratorijske teste, dokler abnormalnosti ne izzvenijo. Ko zvišanje aminotransferaz izzveni, je treba pretehtati koristi in tveganja ponovne uvedbe zdravljenja (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Okvara jeter

Uporaba ivakaftorja, samega ali v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem, pri bolnikih s hudo okvaro jeter, starih 6 let in več, ni priporočljiva, razen če pričakujemo, da bodo koristili odtehtale tveganja. Teh bolnikov ni dovoljeno zdraviti z ivakaftorjem v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem (glejte preglednico 3 v poglavju 4.2 in poglavji 4.8 in 5.2).

Za bolnike z zmerno okvaro jeter, stare 6 let in več, uporaba ivakaftorja v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem ni priporočljiva. Zdravljenje pride v poštev le, kadar obstaja nedvomna medicinska potreba in se pričakuje, da bodo koristili odtehtale tveganja. Če se uporabi, ga je treba uporabiti previdno v zmanjšanem odmerku (glejte preglednico 3 v poglavju 4.2 in poglavji 4.8 in 5.2).

Depresija

Pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, večinoma v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, so poročali o depresiji (vključno z mislijo na samomor in poskusom samomora), ki se je navadno pojavila v treh mesecih po uvedbi zdravljenja in pri bolnikih z anamnezo psihiatričnih motenj. V nekaterih primerih so poročali o izboljšanju simptomov po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Bolnike (in skrbnike) je treba opozoriti na potrebo po spremljanju glede depresivnega razpoloženja, samomorilnih misli ali nenavadnih sprememb vedenja, ter na potrebo po takojšnjem posvetu z zdravnikom, če se ti simptomi pojavijo.

Okvara ledvic

Pri uporabi ivakaftorja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.2 in 5.2).

Mutacije, ki se verjetno ne bodo odzvale na zdravljenje z modulatorjem

Za bolnike z genotipom, ki ga sestavljata dve mutaciji *CFTR*, za kateri je znano, da ne izdelujeta beljakovine CFTR (t.j. dve mutaciji razreda I), se ne pričakuje, da se bodo odzvali na zdravljenje z modulatorjem CFTR.

Klinične študije, v katerih so primerjali ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem

Opravili niso nobene klinične študije, v kateri bi neposredno primerjali ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem pri bolnikih, ki niso imeli različic F508del.

Bolniki po presaditvi organov

Pri bolnikih s CF, pri katerih je bil presajen kak organ, ivakaftorja niso proučevali. Zato se uporaba zdravila pri bolnikih s presadki ne priporoča. Za medsebojno delovanje s ciklosporinom ali takrolimusom glejte poglavje 4.5.

Izbruhi izpuščaja

Izbruhi izpuščaja med zdravljenjem z ivakaftorjem v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem so bili pri ženskah pogostnejši kot pri moških, posebno pri ženskah, ki so jemale hormonske kontraceptive. Vloge hormonskih kontraceptivov pri pojavu izpuščaja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki jemljejo hormonske kontraceptive in se pri njih razvije izpuščaj, je treba pretehtati prekinitve zdravljenja z ivakaftorjem v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem in ukinitve hormonskih kontraceptivov. Ko izpuščaj izzveni, je treba pretehtati, ali je ponovna uvedba ivakaftorja v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem brez hormonskih kontraceptivov primerna. Če se izpuščaj ne ponovi, lahko pride v poštev ponovna uvedba hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8).

Medsebojno delovanje zdravil

Induktorji CYP3A

Izpostavljenost ivakaftorju se pomembno zmanjša s sočasno uporabo induktorjev CYP3A, kar lahko povzroči izgubo učinkovitosti ivakaftorja; zato sočasna uporaba ivakaftorja z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A

Izpostavljenost ivakaftorju, tezakaftorju in eleksakaftorju se zveča, kadar jih uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A. Odmerek ivakaftorja je treba prilagoditi, kadar ga uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2 in poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem in shemami, ki vsebujejo ivakaftor, so poročali o primerih ne-prirojenih motnjav leče/katarakt brez vpliva na vid. Čeprav so bili v nekaterih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (na primer uporaba kortikosteroidov in izpostavljenost sevanju), ni mogoče izključiti možnega tveganja, ki bi ga lahko pripisali zdravljenju z ivakaftorjem. Pri pediatričnih bolnikih, ki začnajo zdravljenje z ivakaftorjem, priporočajo izhodiščne in kontrolne oftalmološke preiskave (glejte poglavje 5.3).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ivakaftor je substrat CYP3A4 in CYP3A5. Je šibek zaviralec CYP3A in P-glikoproteina (P-gp) in možen zaviralec CYP2C9. Študije *in vitro* so pokazale, da ivakaftor ni substrat za P-gp.

Zdravila, ki vplivajo na farmakokinetiko ivakaftorja

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba ivakaftorja z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A, je zmanjšala izpostavljenost (AUC) ivakaftorju za 89 % in zmanjšala hidrokсимetil-ivakaftor (M1) v manjši meri kot ivakaftor. Sočasna uporaba ivakaftorja z močnimi induktorji CYP3A, kot so rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Kadar se daje ivakaftor z zmernimi ali šibkimi induktorji CYP3A, prilagajanje odmerka ni priporočljivo.

Zaviralci CYP3A

Ivakaftor je občutljiv substrat CYP3A. Sočasna uporaba s ketokonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A, je zvečala izpostavljenost ivakaftorju (merjeno kot površino pod krivuljo [AUC]) za 8,5-krat in zvečala izpostavljenost M1 v manjši meri kot izpostavljenost ivakaftorju. Za sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A, kot so npr. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin in klaritromicin, priporočajo zmanjšanje odmerka ivakaftorja (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2 in poglavje 4.4).

Sočasna uporaba s flukonazolom, ki je zmeren zaviralec CYP3A, je zvečala izpostavljenost ivakaftorju za 3-krat in zvečala izpostavljenost M1 v manjši meri kot izpostavljenost ivakaftorju. Za bolnike, ki sočasno jemljejo zmerne zaviralce CYP3A, kakršni so flukonazol, eritromicin in verapamil, priporočajo zmanjšanje odmerka ivakaftorja (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2 in poglavje 4.4).

Sočasna uporaba ivakaftorja s sokom grenivke, ki vsebuje eno ali več sestavin, ki zmerno zavirajo CYP3A, lahko zveča izpostavljenost ivakaftorju. Med zdravljenjem z ivakaftorjem se je treba izogibati hrani in pijači, ki vsebuje grenivko (glejte poglavje 4.2).

Potencial ivakaftorja za interakcije s prenašalci

Študije *in vitro* so pokazale, da ivakaftor ni substrat za OATP1B1 ali OATP1B3. Ivakaftor in njegovi presnovki so substrati BCRP *in vitro*. Zaradi velike intrinzične permeabilnosti in majhne verjetnosti, da se bo izločil nespremenjen, se ne pričakuje, da bo sočasno dajanje zaviralcev BCRP spremenilo izpostavljenost ivakaftorju in M1-IVA, in se ne pričakuje, da so kakršnekoli potencialne spremembe izpostavljenosti M6-IVA klinično pomembne.

Ciprofloksacin

Sočasno dajanje ciprofloksacina z ivakaftorjem ni vplivalo na izpostavljenost ivakaftorju. Kadar dajemo ivakaftor sočasno s ciprofloksacinom, ni potrebno prilagajanje odmerka.

Zdravila, na katera vpliva ivakaftor

Uporaba ivakaftorja lahko zveča sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki so občutljivi substrati CYP2C9 in/ali P-gp in/ali CYP3A, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke.

Substrati CYP2C9

Ivakaftor lahko zavira CYP2C9. Zato med sočasno uporabo varfarina z ivakaftorjem priporočajo spremljanje mednarodnega umerjenega razmerja (international normalised ratio–INR). Druga zdravila, katerih izpostavljenost se lahko zveča, vključujejo glimepirid in glipizid; ta zdravila je treba uporabljati previdno.

Digoksin in drugi substrati P-gp

Sočasna uporaba z digoksinom, ki je občutljiv substrat P-gp, je zvečala izpostavljenost digoksinu za 1,3-krat, kar se ujema z dejstvom, da je ivakaftor šibek zaviralec P-gp. Uporaba ivakaftorja lahko zveča sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki so občutljivi substrati P-gp, kar lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke. Kadar ga uporabljamo sočasno z digoksinom ali drugimi substrati P-gp z ozkim terapevtskim indeksom, na primer s ciklosporinom, everolimusom, sirolimusom ali takrolimusom, sta potrebna previdnost in primerno spremljanje.

Substrati CYP3A

Sočasna uporaba s (peroralnim) midazolamom, ki je občutljiv substrat CYP3A, je zvečala izpostavljenost midazolamu za 1,5-krat, kar se ujema z dejstvom, da je ivakaftor šibek zaviralec CYP3A. Prilagajanje odmerkov substratov CYP3A, na primer midazolama, alprazolama, diazepama ali triazolama, ni potrebno, kadar jih dajete sočasno z ivakaftorjem.

Hormonski kontraceptivi

Ivakaftor so proučevali z estrogensko/progesteronskim peroralnim kontraceptivom in ugotovili, da nima pomembnega učinka na izpostavljenost peroralnemu kontraceptivu. Zato prilagajanje odmerka peroralnih kontraceptivov ni potrebno.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi ivakaftorja pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi ivakaftorja bolje izogibati.

Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se ivakaftor izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z ivakaftorjem, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov o vplivu ivakaftorja na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Ivakaftor je vplival na plodnost pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ivakaftor ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ivakaftor lahko povzroči omotico (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnikom, ki so omotični, svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so prejeli ivakaftor, so glavobol (23,9 %), bolečina v ustih in žrelu (22,0 %), okužbe zgornjih dihal (22,0 %), kongestija nosu (20,2 %), bolečine v trebuhu (15,6 %), nazofaringitis (14,7 %), driska (12,8 %), omotica (9,2 %), izpuščaj (12,8 %) in bakterije v sputumu (12,8 %). Zvišanje aminotransferaz se je pojavilo pri 12,8 % bolnikov, zdravljenih z ivakaftorjem, in pri 11,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih, starih od 2 do manj kot 6 let, so bili najpogostejši neželeni učinki kongestija nosu (26,5 %), okužbe zgornjih dihal (23,5 %), zvišanje aminotransferaz (14,7 %), izpuščaj (11,8 %) in bakterije v sputumu (11,8 %).

Med resnimi neželenimi učinki so bili pri bolnikih, ki so prejeli ivakaftor, med drugim bolečine v trebuhu (0,9 %) in zvišanje aminotransferaz (1,8 %), medtem ko so o izpuščaju kot resnem neželenem učinku poročali pri 1,5 % bolnikov, starih 12 let in več, ki so se zdravili s kombinirano shemo ivakaftorja/tezakaftorja/eleksakaftorja (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Preglednica 4 odraža neželene učinke, ki so jih opazili pri monoterapiji z ivakaftorjem v kliničnih preskušanjih (s placebom nadzorovanih in nenadzorovanih), pri katerih je bila dolžina izpostavljenosti ivakaftorju od 16 tednov do 144 tednov. Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri ivakaftorju v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem in/ali v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, so tudi navedeni v preglednici 4. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče

oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal	zelo pogosti
	nazofaringitis	zelo pogosti
	gripa [†]	pogosti
	rinitis	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija [†]	pogosti
Psihiatrične motnje	depresija	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	zelo pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	bolečina v ušesu	pogosti
	neprijeten občutek v ušesu	pogosti
	tinitus	pogosti
	hiperemija bobniča	pogosti
	vestibularne motnje	pogosti
	kongestija ušesa	občasno
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bolečina v ustih in žrelu	zelo pogosti
	kongestija nosu	zelo pogosti
	nenormalno dihanje [†]	pogosti
	rinoreja [†]	pogosti
	kongestija obnosnih votlin	pogosti
	eritem žrela	pogosti
	sopenje [†]	občasno
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	zelo pogosti
	driska	zelo pogosti
	bolečina v zgornjem delu trebuha [†]	pogosti
	vetrovi [†]	pogosti
	navzea*	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanja aminotransferaz	zelo pogosti
	zvišana alanin aminotransferaza [†]	zelo pogosti
	zvišana aspartat aminotransferaza [†]	pogosti
	okvara jeter [^]	neznana pogostnost
	zvišanje celotnega bilirubina [^]	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	zelo pogosti
	akne [†]	pogosti
	pruritus [†]	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	zatrdlina v dojki	pogosti
	vnetje dojk	občasno
	ginekomastija	občasno
	motnje prsnih bradavic	občasno
	bolečina v prsnih bradavicah	občasno
Preiskave	bakterije v sputumu	zelo pogosti
	zvišana kreatinfosfokinaza v krvi	pogosti
	zvišan krvni tlak [†]	občasno

* Neželeni učinek in pogostnost, o katerih so poročali v kliničnih študijah z ivakaftorjem v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem.

† Neželeni učinek in pogostnost, o katerih so poročali v kliničnih študijah z ivakaftorjem v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem.

^ Poškodba jeter (zvišanje ALT in AST in celotnega bilirubina), o kateri so poročali v podatkih po prihodu zdravila na trg z ivakaftorjem v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem. Ta vključuje tudi odpoved jeter, ki je privedla do presaditve pri bolniku z obstoječo cirozo in portalno hipertenzijo. Pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišanja aminotransferaz

Med študijama 770-102 in 770-103 monoterapije z ivakaftorjem, nadzorovanima s placebom, ki sta trajali 48 tednov, pri bolnikih, starih 6 let in več, je bila pogostnost najvišje aminotransferaze (ALT ali AST) > 8 , > 5 oziroma $> 3 \times \text{ULN}$, 3,7 %, 3,7 % oziroma 8,3 % pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, in 1,0 %, 1,9 % oziroma 8,7 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Dva bolnika, eden na placebo in eden na ivakaftorju, sta trajno prekinila zdravljenje zaradi zvišanih aminotransferaz, pri obeh so bile $> 8 \times \text{ULN}$. Noben bolnik, zdravjen z ivakaftorjem, ni imel zvišanja aminotransferaz $> 3 \times \text{ULN}$, povezanega z zvišanim celotnim bilirubinom $> 1,5 \times \text{ULN}$.

Pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, so zvišanja aminotransferaz do $5 \times \text{ULN}$ večinoma izzvenela brez prekinitve zdravljenja. Zdravljenje z ivakaftorjem so prekinili pri večini bolnikov z zvišanimi aminotransferaz $> 5 \times \text{ULN}$. V vseh primerih, ko je bilo odmerjanje prekinjeno zaradi zvišanih aminotransferaz, pozneje pa se je spet začelo, je bil ponovni začetek odmerjanja ivakaftorja uspešen (glejte poglavje 4.4).

Med študijami faze III, nadzorovanimi s placebom (do 24 tednov), tezakaftorja/ivakaftorja so bile incidence najvišjih aminotransferaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 ali $> 3 \times \text{ULN}$ 0,2 %, 1,0 % in 3,4 % pri bolnikih, zdravljenih s tezakaftorjem/ivakaftorjem, in 0,4 %, 1,0 % in 3,4 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. En bolnik (0,2 %), ki je prejemal zdravljenje in 2 bolnika (0,4 %) na placebo so se trajno prenehali zdraviti zaradi zvišanih aminotransferaz. Noben bolnik, zdravjen s tezakaftorjem/ivakaftorjem, ni imel zvišanja aminotransferaz $> 3 \times \text{ULN}$, povezanega z zvišanim skupnim bilirubinom $> 2 \times \text{ULN}$.

Med 24-tedensko, s placebom kontrolirano študijo faze III ivakaftorja/tezakaftorja/eleksakaftorja so bile te vrednosti 1,5 %, 2,5 % in 7,9 % pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, in 1,0 %, 1,5 % in 5,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca neželenih učinkov zvišanja aminotransferaz je bila 10,9 % pri bolnikih, zdravljenih s kombinirano shemo z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, in 4,0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih prekinitve zdravljenja zaradi zvišanih aminotransferaz (glejte poglavje 4.4).

Izbruhi izpuščaja

V študiji 445-102 je bila pogostnost izbruhov izpuščaja (npr. izpuščaj, pruritični izpuščaj) 10,9 % pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, in 6,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Izbruhi izpuščaja so bili po izraženosti na splošno blagi do zmerni. Pogostnost izbruhov izpuščaja po spolu bolnikov je bila 5,8 % pri moških in 16,3 % pri ženskah pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, ter 4,8 % pri moških in 8,3 % pri ženskah pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri bolnicah, zdravljenih z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, je bila pogostnost izbruhov izpuščaja 20,5 % pri ženskah, ki so jemale hormonske kontraceptive, in 13,6 % pri ženskah, ki niso jemale hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.4).

Zvišana kreatin fosfokinaza

V študiji 445-102 je bila pogostnost najvišje kreatin fosfokinaze $> 5 \times \text{ULN}$ 10,4 % pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, in 5,0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Ugotovljena zvišanja kreatin fosfokinaze so bila na splošno prehodna in asimptomatska in mnoga zvišanja so sledila telesni vadbi. Noben bolnik, zdravljn z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, ni prekinil zdravljenja zaradi zvišane kreatin fosfokinaze.

Zvišan krvni tlak

V študiji 445-102 je bilo največje zvišanje povprečnega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka od izhodišča 3,5 mmHg in 1,9 mmHg pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem (izhodišče: 113 mmHg sistolični in 69 mmHg diastolični), ter 0,9 mmHg in 0,5 mmHg pri bolnikih, ki so prejeli placebo (izhodišče: 114 mmHg sistolični in 70 mmHg diastolični).

Delež bolnikov, ki so imeli sistolični krvni tlak > 140 mmHg ali diastolični krvni tlak > 90 mmHg ob vsaj dveh priložnostih, je bil 5,0 % in 3,0 % pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, v primerjavi s 3,5 % in 3,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pediatrična populacija

Ivakaftor kot monoterapija

Varnost 24-tedenske monoterapije z ivakaftorjem so ocenili pri 43 bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 24 mesecev (7 bolnikov je bilo mlajših od 4 mesecev), 34 bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 6 let, 61 bolnikih, starih od 6 let do manj kot 12 let, in 94 bolnikih, starih od 12 let do manj kot 18 let. Varnostni profil ivakaftorja (samega ali v kombinirani shemi) se na splošno ujema med pediatričnimi bolniki, ujema pa se tudi z odraslimi bolniki.

Incidence zvišanj aminotransferaz (ALT ali AST), ki so jih ugotavljali v študijah 770-103, 770-111 in 770-110 (bolniki, stari od 6 let do manj kot 12 let), študiji 770-108 (bolniki, stari od 2 leti do manj kot 6 let) in študiji 770-124 (bolniki, stari od 1 meseca do manj kot 24 mesecev), so opisane v preglednici 5. V študijah, nadzorovanih s placebom, je bila incidenca zvišanj aminotransferaz podobna pri zdravljenju z ivakaftorjem (15,0 %) in dajanju placeba (14,6 %). Največja zvišanja jetrnih funkcijskih testov (LFT – liver function test) so bila na splošno višja pri pediatričnih bolnikih kot pri starejših bolnikih. V vseh populacijah so se največja zvišanja jetrnih funkcijskih testov vrnila na izhodiščne ravni po prekinitvi in v skoraj vseh primerih, ko je bilo odmerjanje prekinjeno zaradi zvišanih aminotransferaz, pozneje pa se je spet začelo, je bil ponovni začetek odmerjanja ivakaftorja uspešen (glejte poglavje 4.4). Opažali so primere, ki so govorili v prid ponovnemu zvišanju aminotransferaz ob ponovni uvedbi zdravila.

V študiji 770-108 so ivakaftor trajno ukinili pri enem bolniku. V študiji 770-124 v kohorti bolnikov, starih od 1 meseca do manj kot 4 mesece, je imel 1 bolnik, star 1 mesec (14,3 %), vrednosti aminotransferaz $\text{ALT} > 8 \times \text{ULN}$ in $\text{AST} > 3$ do $\leq 5 \times \text{ULN}$, kar je povzročilo ukinitve zdravljenja z ivakaftorjem (glejte poglavje 4.4 za zdravljenje zvišanih aminotransferaz).

Preglednica 5: Zvišanja aminotransferaz pri bolnikih, starih 1 mesec do < 12 let, zdravljenih z monoterapijo z ivakaftorjem

Starostna skupina	n	% bolnikov z > 3 × ULN	% bolnikov z > 5 × ULN	% bolnikov z > 8 × ULN
6 do < 12 let	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 do < 6 let	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 do < 24 mesecev	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
1 do < 12 mesecev	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem

Varnost tezakaftorja/ivakaftorja v kombinaciji z ivakaftorjem so ocenili pri 124 bolnikih, starih od 6 let do manj kot 12 let. Odmerkov 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja in 150 mg ivakaftorja niso raziskovali v kliničnih študijah otrok, starih od 6 let do manj kot 12 let, ki so tehtali od 30 kg do < 40 kg. Varnostni profil se na splošno ujema med otroki in mladostniki, ujema pa se tudi z odraslimi bolniki.

Med 24-tedensko odprto študijo faze III pri bolnikih, starih od 6 let do manj kot 12 let (študija 661-113, del B, n = 70), so bile pogostnosti najvišjih aminotransferaz (ALT ali AST) > 8, > 5 in > 3 × ULN 1,4 %, 4,3 % oziroma 10,0 %. Noben bolnik, zdravljene s tezakaftorjem/ivakaftorjem, ni imel zvišanja kake aminotransferaze > 3 × ULN, povezanega z zvišanim skupnim bilirubinom > 2 × ULN, ali prenehal zdravljenja s tezakaftorjem/ivakaftorjem zaradi zvišanja aminotransferaz. En bolnik je začasno prekinil zdravljenje zaradi zvišanih aminotransferaz, pozneje pa je uspešno spet začel zdravljenje s tezakaftorjem/ivakaftorjem (glejte poglavje 4.4 za obvladovanje zvišanih aminotransferaz).

Ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem

Podatke o varnosti ivakaftorja/tezakaftorja/eleksakaftorja v kombinaciji z ivakaftorjem v študijah 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 in 445-124 so ocenili pri 272 bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 18 let. Varnostni profil se na splošno ujema med pediatričnimi in odraslimi bolniki.

Med študijo 445-106 pri bolnikih, starih od 6 let do manj kot 12 let, so bile pogostnosti najvišjih aminotransferaz (ALT ali AST) > 8, > 5 in > 3 × ULN 0,0 %, 1,5 % in 10,6 %. Noben bolnik, zdravljene z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, ni imel zvišanja kake aminotransferaze > 3 × ULN, povezanega z zvišanim skupnim bilirubinom > 2 × ULN, ali prenehal zdravljenja zaradi zvišanja aminotransferaz (glejte poglavje 4.4).

Med študijo 445-111 pri bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 6 let, so bile pogostnosti najvišje aminotransferaze (ALT ali AST) > 8, > 5 oziroma > 3 × ULN 1,3 %, 2,7 % in 8,0 %. Noben bolnik, zdravljene z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, ni imel zvišanja kake aminotransferaze > 3 × ULN, povezanega z zvišanim skupnim bilirubinom > 2 × ULN, ali prenehal zdravljenja zaradi zvišanja aminotransferaz (glejte poglavje 4.4).

Izpuščaj

Med študijo 445-111 pri bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 6 let, je imelo 15 bolnikov (20,0 %) vsaj 1 izbruh izpuščaja, in sicer 4 deklice (9,8 %) in 11 dečkov (32,4 %).

Motnjava očesne leče

En bolnik je imel neželeni učinek motnjave očesne leče.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje ivakaftorja ni na voljo specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja sestavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov, testi delovanja jeter in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni dihal, oznaka ATC: R07AX02

Mehanizem delovanja

Monoterapija z ivakaftorjem

Ivakaftor je ojačevalec beljakovine CFTR, t.j., ivakaftor *in vitro* zvečuje prehodnost kanalčkov CFTR in tako zveča transport kloridov pri določenih mutacijah spreminjanja prehodnosti (navedenih v poglavju 4.1) z zmanjšano verjetnostjo odprtih kanalčkov v primerjavi z normalnim CFTR. Ivakaftor je tudi zvečal verjetnost odprtih kanalčkov pri R117H-CFTR, kjer je tako majhna verjetnost odprtih kanalčkov (spremenjena prehodnost kanalčkov celične membrane) kot tudi zmanjšana amplituda toka kanalčkov (prevodnost). Mutacija *G970R* povzroči cepitveni defekt, ta pa povzroči, da je na celični površini malo ali nič beljakovine CFTR, kar lahko pojasni rezultate, ki so bili opaženi pri bolnikih s to mutacijo v študiji 770-111 (glejte podatke v poglavjih Farmakodinamični učinki in Klinična učinkovitost in varnost).

Ni nujno, da odzivi *in vitro*, ugotovljeni v poskusih z enokanalnim ojačevalnikom »patch clamp«, v katerih so bile uporabljene površine membran glodavskih celic z izraženimi mutantnimi oblikami CFTR, ustrezajo farmakodinamičnemu odzivu *in vivo* (npr. kloridom v znoju) ali klinični koristi. Natančni mehanizem, s katerim ivakaftor podaljša aktivnost odpiranja kanalčkov normalnih in nekaterih mutantnih oblik CFTR v tem sistemu, še ni popolnoma pojasnjen.

Ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem

Eleksakaftor in tezakaftor sta popravljalca (korektorja) CFTR, ki se vezeta na različni mesti na beljakovini CFTR in aditivno vplivata na lajšanje celičnega procesiranja in transporta CFTR, s čimer se zveča količina beljakovine CFTR, ki prispe na površino celice, v primerjavi samo z eno ali drugo od teh molekul. Če se ivakaftor daje v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, je kombinirani učinek zvečana količina in delovanje CFTR na celični površini, kar povzroči zvečano aktivnost CFTR, izmerjeno s transportom kloridov, ki ga posreduje CFTR.

Test CFTR transporta kloridov v Fischerjevih celicah podganje ščitnice (Fischer Rat Thyroid – FRT), ki izražajo mutirano CFTR

Odziv transporta kloridov mutirane beljakovine CFTR na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor je bil določen v elektrofizioloških študijah v Ussingovi komori z uporabo panel celičnih linij FRT s posameznimi mutacijami *CFTR*, vstavljenimi s transfekcijo. Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor so zvečali transport kloridov v FRT celicah, ki so izražale izbrane mutacije *CFTR*.

Prag odziva CFTR transporta kloridov *in vitro* je bil opredeljen kot neto zvečanje za vsaj 10 % normalne vrednosti glede na izhodišče, ker napoveduje ali lahko razumno pričakujemo, da napoveduje klinični odziv. Za posamezne mutacije velikost neto spremembe glede na izhodišče v transportu kloridov, ki ga posreduje CFTR *in vitro*, ni koreliran z velikostjo kliničnega odziva.

Pri CF bo prisotnost ene mutacije CFTR, odzivne na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, na podlagi podatkov pri FRT celicah *in vitro*, verjetno povzročila klinični odziv.

Preglednica 6 navaja mutacije *CFTR*, odzivne na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor. Pojav mutacij *CFTR*, navedenih v tej preglednici, se ne sme uporabljati niti kot nadomestilo za diagnozo cistične fibroze niti kot edina podlaga za namen predpisovanja.

Preglednica 6: Mutacije *CFTR*, za katere je bilo ugotovljeno, da so odzivne na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor na podlagi kliničnih podatkov in/ali podatkov *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;G1 244V‡
3849+10kbC→T*†	F433L	I521S	Q151K	S912T
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;R1 438W
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;R8 51L‡
A457T	G126D	K464E	R31L	T388M
A462P	G178E	K464N	R74Q	T465I
A534E	G178R	K522E	R74Q;R297Q‡	T501A
A554E	G194R	K522Q	R74Q;V201M;D1270N‡	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;D1270N	T1246I
A1081V	G314E	L137P	[‡] R74W;V201M;L997F [‡]	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;R668C [‡]	V232D
C590Y	G480C	L327P	R117G	V317A
C866Y	G480D	L333F	R117H*	V322M
c.1367_1369dupTTG	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;A1
D110N	G551R	L558F	R297Q	006E [‡]
D192G	G551S	L619S	R334L	V562L
D192N	G576A;R668C [‡]	L633P	R334Q	V591A
D373N	G576A;S1359Y [‡]	L636P	R334W	V603F
D426N	G622D	L927P	R347H*	V920L
D443Y	G622V	L967F;L1096R [‡]	R347L	V920M
D443Y;G576A;R668C [‡]	G628A	L973F	R347P	V1008D
D529G	G628R	L1011S	R352Q	V1010D
D565G	G85E* [†]	L1065R	R352W	V1153E
D567N	G930E	L1077P* [†]	R516S	V1240G
D579G	G970D	L1227S	R553Q	V1293G
D614G	G970S	L1324P	R555G	V1293I
D651H	G970V	L1335P	R600S	V1415F
D651N	G1047D	L1388P	R709Q	W202C
D806G	G1047R	L1480P	R751L	W361R
D924N	G1061R	M150K	R792G	W496R
D979A	G1069R	M150R	R792Q	W1098C
D979V	G1123R	M152L	R810G	W1282G
D985H	G1173S	M152V	R851L	W1282R
D985Y	G1237V	M265R	R933G	Y89C
D993A	G1244E	M348K	R1048G	Y109H
D993G	G1244R	M394L	R1066C	Y109N
D993Y	G1247R	M469V	R1066G	Y122C
D1152A	G1249E	M498I	R1066H* [†]	Y161C
D1152H* [†]	G1249R	M952I	R1070P	Y161D
D1270N*	G1265V	M952T	R1070Q	Y161S
D1270Y	G1298V	M961L	R1070W	Y301C
D1312G	G1349D	M1101K* [†]	R1162Q	Y563N
				Y913S

	G149R;G576A;R668C			
D1377H	‡	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	

Nekateri ljudje s CF imajo dve redki, ne-*F508del* mutaciji CFTR, ki nista navedeni v preglednici 6. Če nimajo dveh mutacij razreda I (ničelnih) (mutacij, za katere je znano, da ne izdelujejo beljakovine CFTR) (glejte poglavje 4.1), se bodo morda odzvali na zdravljenje. V teh primerih lahko ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor pride v poštev, če zdravnik meni, da morebitne koristi odtehtajo morebitna tveganja, in pod skrbnim medicinskim nadzorom.

Diagnozo CF pri posameznem bolniku je treba postaviti na podlagi diagnostičnih smernic in klinične presoje, ker fenotip pri bolnikih z istim genotipom precej variira.

* Mutacije, ki jih podpirajo klinični podatki.

† Mutacije, ki jih podpirajo podatki iz vsakodnevne prakse pri ≥ 5 bolnikih.

‡ Kompleksne/sestavljene mutacije, kjer ima en sam alel gena *CFTR* več mutacij; te so neodvisne od prisotnosti mutacij na drugem alelu.

Neoznačene mutacije so vključene na podlagi testa FRT, pri katerem pozitiven rezultat kaže na kliničen odziv.

Farmakodinamični učinki

Monoterapija z ivakaftorjem

V študijah 770-102 in 770-103 pri bolnikih z mutacijo *G551D* v enem alelu gena *CFTR* je ivakaftor povzročil hitra (15 dni), znatna (povprečna sprememba klorida v znoju od izhodišča do 24. tedna je bila -48 mmol/l [95 % interval zaupanja (IZ): -51, -45] oziroma -54 mmol/l [95 % IZ: -62, -47]) in trajna (48 tednov) znižanja koncentracije kloridov v znoju.

V prvem delu študije 770-111 pri bolnikih, ki so imeli ne-*G551D* mutacijo spreminjanja prehodnosti v genu *CFTR*, je zdravljenje z ivakaftorjem povzročilo hitro (15 dni) in znatno povprečno spremembo kloridov v znoju od izhodišča za -49 mmol/l (95 % IZ: -57, -41) v 8 tednih zdravljenja. Vendar pa je bila pri bolnikih z mutacijo *G970R-CFTR* povprečna (SD) absolutna sprememba kloridov v znoju po 8 tednih -6,25 (6,55) mmol/l. Podobne rezultate kot v prvem delu so ugotovili v drugem delu študije. Pri kontrolnem pregledu po 4 tednih (4 tedne po koncu odmerjanja z ivakaftorjem) so se povprečne vrednosti kloridov v znoju za vsako skupino približevale koncentracijam pred zdravljenjem.

V študiji 770-110 pri bolnikih, starih 6 let in več, s CF, ki so imeli mutacijo *R117H* v genu *CFTR*, je bila razlika zaradi zdravljenja povprečne spremembe kloridov v znoju od izhodišča po 24 tednih zdravljenja -24 mmol/l (95 % IZ: -28, -20). V analizah podskupin po starosti je bila razlika zaradi zdravljenja -21,87 mmol/l (95 % IZ: -26,46; -17,28) pri bolnikih, starih 18 let in več, in -27,63 mmol/l (95 % IZ: -37,16; -18,10) pri bolnikih, starih 6 do 11 let. Dva bolnika, stara 12 in 17 let, sta bila vključena v to študijo.

Ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem

V študiji 661-106 (bolniki, homozigotni za mutacijo *F508del*) je bila razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem in placebom, izražena kot povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do vključno 24. tedna, -10,1 mmol/l (95 % IZ: -11,4; -8,8).

V študiji 661-108 (bolniki, heterozigotni za mutacijo *F508del*, ki so imeli še drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR) je bila razlika zaradi zdravljenja, izražena kot povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do vključno 8. tedna, -9,5 mmol/l (95 % IZ: -11,7; -7,3) med tezakaftorjem/ivakaftorjem v kombinaciji z ivakaftorjem in placebom, in -4,5 mmol/l (95 % IZ: -6,7; -2,3) med ivakaftorjem in placebom.

V študiji 661-115 (bolniki, stari 6 do manj kot 12 let, ki so bili homozigotni ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR) je bila v skupini s tezakaftorjem/ivakaftorjem povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju znotraj skupine zdravljenja od izhodišča v 8. tednu -12,3 mmol/l (95 % IZ: -15,3; -9,3).

Ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem

V študiji 445-102 (bolniki z mutacijo *F508del* na enem alelu in mutacijo na drugem alelu, ki napoveduje bodisi, da se ne izdeluje nič beljakovine CFTR, bodisi se izdeluje beljakovina CFTR, ki ne prenaša kloridov in ni odzivna na ivakaftor in tezakaftor/ivakaftor (mutacija z minimalno funkcijo) *in vitro*) je bila razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem in prejemanjem placeba za povprečno absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča do konca 24. tedna -41,8 mmol/l (95 % IZ: -44,4; -39,3).

V študiji 445-103 (bolniki, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del*) je bila razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem in tezakaftorjem/ivakaftorjem za povprečno absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča v 4. tednu -45,1 mmol/l (95 % IZ: -50,1; -40,1).

V študiji 445-104 (bolniki, ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo na drugem alelu z okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane ali rezidualno aktivnostjo CFTR) je bila razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem in kontrolno skupino (skupina z monoterapijo z ivakaftorjem ali skupina s tezakaftorjem/ivakaftorjem v kombinaciji z ivakaftorjem) za povprečno absolutno spremembo kloridov v znoju od izhodišča do konca 8. tedna -23,1 mmol/l (95 % IZ: -26,1; -20,1).

V študiji 445-106 (bolniki, stari od 6 do manj kot 12 let, homozigotni za mutacijo *F508del* ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo) je bila povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča (N = 62) do konca 24. tedna (N = 60) -60,9 mmol/l (95 % IZ: -63,7; -58,2)*. Povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 12. tedna (N = 59) je bila -58,6 mmol/l (95 % IZ: -61,1; -56,1).

* Podatki za vse kontrolne preglede niso bili na voljo za vse udeležence, vključene v analize, posebno od 16. tedna naprej. Zmožnost zbiranja podatkov v 24. tednu je bila zmanjšana zaradi pandemije COVID-19. Na podatke 12. tedna je pandemija manj vplivala.

V študiji 445-116 (bolniki, stari od 6 do manj kot 12 let, heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo) je bila povprečna razlika zaradi zdravljenja med skupino z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem v kombinaciji z ivakaftorjem v primerjavi s placebom v absolutni spremembi kloridov v znoju od izhodišča do konca 24. tedna -51,2 mmol/l (95 % IZ: -55,3; -47,1).

V študiji 445-124 (bolniki, stari 6 let in več, s primerno ne-*F508del* mutacijo *CFTR*, odzivno na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor), je bila povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 24. tedna v primerjavi s placebom -28,3 mmol/l (95 % IZ: -32,1; -24,5 mmol/l; $P < 0,0001$).

Klinična učinkovitost in varnost

Monoterapija z ivakaftorjem

Študiji 770-102 in 770-103: študiji pri bolnikih s CF z mutacijami spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane *G551D*

Učinkovitost ivakaftorja so ovrednotili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih multicentričnih študijah faze III, opravljenih na klinično stabilnih bolnikih s CF, ki so imeli mutacijo *G551D* v genu *CFTR* na vsaj enem alelu in $FEV_1 \geq 40$ % napovedane.

Bolnike v obeh študijah so randomizirali v razmerju 1:1 na 150 mg ivakaftorja ali placebo skupaj z obrokom, ki vsebuje maščobe, vsakih 12 ur za 48 tednov poleg njihovih predpisanih terapij CF (npr. tobramicin, dornaza alfa). Uporaba hipertoničnega natrijevega klorida za inhaliranje ni bila dovoljena.

V študiji 770-102 so ovrednotili 161 bolnikov, ki so bili stari 12 let ali več; 122 (75,8 %) bolnikov je imelo mutacijo *F508del* na drugem alelu. V začetku študije so bolniki v skupini s placebom uporabljali nekatera zdravila pogostejše kot v skupini z ivakaftorjem. Ta zdravila so vključevala dornazo alfa (73,1 % proti 65,1 %), salbutamol (53,8 % proti 42,2 %), tobramicin (44,9 % proti 33,7 %) in salmeterol/flutikazon (41,0 % proti 27,7 %). V izhodišču je bil povprečni napovedani FEV_1 63,6 % (razpon: 31,6 % do 98,2 %), povprečna starost je bila 26 let (razpon: 12 do 53 let).

V študiji 770-103 so ovrednotili 52 bolnikov, ki so bili v času presejanja stari 6 do 11 let; povprečna (SD) telesna masa je bila 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) bolnikov je imelo mutacijo *F508del* na drugem alelu. V izhodišču je bil povprečni napovedani FEV_1 84,2 % (razpon: 44,0 % do 133,8 %), povprečna starost pa 9 let (razpon: 6 do 12 let); 8 (30,8 %) bolnikov v skupini s placebom in 4 bolniki (15,4 % bolnikov) v skupini z ivakaftorjem so imeli FEV_1 manj od 70 % napovedanega v izhodišču.

Primarni cilj študije glede učinkovitosti v obeh študijah je bila povprečna absolutna sprememba od izhodišča v odstotkih napovedanega FEV_1 v obdobju 24 tednov zdravljenja.

Razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) v odstotkih napovedanega FEV_1 od izhodišča do 24. tedna je bila 10,6 odstotnih točk (8,6; 12,6) v študiji 770-102 in 12,5 odstotnih točk (6,6; 18,3) v študiji 770-103. Razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom za povprečno relativno spremembo (95 % IZ) v odstotkih napovedanega FEV_1 od izhodišča do 24. tedna je bila 17,1 % (13,9; 20,2) v študiji 770-102 in 15,8 % (8,4; 23,2) v študiji 770-103. Povprečna sprememba FEV_1 (l) od izhodišča do 24. tedna je bila 0,37 l v skupini z ivakaftorjem in 0,01 l v skupini s placebom v študiji 770-102 in 0,30 l v skupini z ivakaftorjem in 0,07 l v skupini s placebom v študiji 770-103. V obeh študijah so izboljšanja FEV_1 nastopila hitro (15. dne) in so trajala vseh 48 tednov.

Razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) v odstotkih napovedanega FEV_1 od izhodišča do 24. tedna pri bolnikih, starih od 12 do 17 let, v študiji 770-102 je bila 11,9 odstotne točke (5,9; 17,9). Razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom za povprečno absolutno spremembo (95 % IZ) v odstotkih napovedanega FEV_1 od izhodišča do 24. tedna pri bolnikih, ki so imeli v izhodišču napovedani FEV_1 večji od 90 % v študiji 770-103, je bila 6,9 odstotne točke (-3,8; 17,6).

Rezultate za klinično pomembne sekundarne cilje študije kaže preglednica 7.

Preglednica 7: Vpliv ivakaftorja na druge cilje učinkovitosti v študijah 770-102 in 770-103

Cilj študije	Študija 770-102		Študija 770-103	
	Razlika zaradi zdravljenja ^a (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>	Razlika zaradi zdravljenja ^a (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>
Povprečna absolutna sprememba od izhodišča na lestvici respiracijske domene CFQ-R ^b (točke) ^c				

Cilj študije	Študija 770-102		Študija 770-103	
	Razlika zaradi zdravljenja ^a (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>	Razlika zaradi zdravljenja ^a (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>
Obdobje do 24. tedna	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Obdobje do 48. tedna	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativno tveganje pljučne eksacerbacije				
Obdobje do 24. tedna	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Obdobje do 48. tedna	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Povprečna absolutna sprememba telesne mase (kg) od izhodišča				
V 24. tednu	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
V 48. tednu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Povprečna absolutna sprememba indeksa telesne mase (ITM) (kg/m²) od izhodišča				
V 24. tednu	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
V 48. tednu	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Povprečna sprememba od izhodišča v z-vrednostih				
telesna masa za starost z-vrednost v tednu 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
ITM-za starost z-vrednost v tednu 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

IZ: interval zaupanja; NA: ni analizirano zaradi majhne pogostnosti dogodkov

^a Razlika zaradi zdravljenja = učinek ivakaftorja – učinek placeba.

^b CFQ-R: Vprašalnik za cistično fibrozo – revidirani je za bolezen specifično, z zdravjem povezano merilo kakovosti življenja za CF.

^c Podatki študije 770-102 so bili združeni iz CFQ-R za odrasle/mladostnike in CFQ-R za otroke, stare 12 do 13 let; podatki študije 770-103 so bili pridobljeni iz CFQ-R za otroke, stare 6 do 11 let.

^d Razmerje tveganja za čas do prve pljučne eksacerbacije.

^e Pri osebah, mlajših od 20 let (referenčne vrednosti rasti CDC).

Študija 770-111: študija pri bolnikih s CF z ne-G551D mutacijami spreminjanja prehodnosti

Študija 770-111 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana navzkrižna študija faze III v dveh delih (prvi del), ki ji je sledilo 16-tedensko odprto obdobje podaljšanja (drugi del) za vrednotenje učinkovitosti in varnosti ivakaftorja pri bolnikih s CF, starih 6 let in več, ki imajo *G970R* ali *ne-G551D* mutacijo spreminjanja prehodnosti v genu *CFTR* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* ali *G1349D*).

V prvem delu so bili bolniki randomizirani 1:1 na prejemanje bodisi 150 mg ivakaftorja bodisi placeba vsakih 12 ur z obrokom, ki vsebuje maščobe, 8 tednov dolgo, dodatno poleg svojih predpisanih zdravljenj za CF, nato so po 4- do 8-tedenskem obdobju spiranja za naslednjih 8 tednov prešli na alternativno zdravljenje. Uporaba hipertonične raztopine kuhinjske soli za inhaliranje ni bila dovoljena. V drugem delu so vsi bolniki še 16 dodatnih tednov prejeli ivakaftor v skladu z indikacijo v prvem delu. Neprekinjeno zdravljenje z ivakaftorjem je trajalo 24 tednov pri bolnikih, randomiziranih na zaporedje zdravljenja placebo/ivakaftor iz prvega dela, in 16 tednov pri bolnikih, randomiziranih na zaporedje zdravljenja ivakaftor/placebo iz prvega dela.

Vključenih je bilo 39 bolnikov (povprečna starost 23 let) z izhodiščnim FEV₁ ≥ 40 % napovedanega (povprečni FEV₁ 78 % napovedanega [razpon: 43 % do 119 %]). Dvainšestdeset odstotkov od njih (24/39) je imelo mutacijo *F508del CFTR* na drugem alelu. Vsega skupaj 36 bolnikov je nadaljevalo v drugi del (18 na posamezno zaporedje zdravljenja).

V prvem delu študije 770-111 je bil povprečni FEV₁ v odstotkih, napovedan v izhodišču pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 79,3 %, medtem ko je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z ivakaftorjem, ta vrednost 76,4 %. Povprečna celotna vrednost po izhodišču je bila 76,0 % oziroma 83,7 %. Povprečna absolutna sprememba od izhodišča do 8. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ (primarni cilj učinkovitosti) je bila 7,5 % v obdobju prejemanja ivakaftorja in -3,2 % v obdobju prejemanja placeba. Opažena razlika zaradi zdravljenja (95 % IZ) med ivakaftorjem in placebom je bila 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Učinek ivakaftorja v celotni populaciji študije 770-111 (vključno s sekundarnima ciljema absolutna sprememba indeksa telesne mase (ITM) po 8 tednih zdravljenja in absolutna sprememba rezultata v respiracijski domeni CFQ-R po 8 tednih zdravljenja) in po posameznih mutacijah (absolutna sprememba kloridov v znoju in v odstotkih napovedanega FEV₁ v 8. tednu) kaže preglednica 8. Na podlagi kliničnih (napovedani FEV₁ v odstotkih) in farmakodinamičnih (kloridi v znoju) odzivov na ivakaftor učinkovitosti pri bolnikih z mutacijo *G970R* niso mogli dokazati.

Preglednica 8: Učinek ivakaftorja na učinkovitostne spremenljivke v celotni populaciji in po specifičnih mutacijah *CFTR*

Absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV ₁ do 8. tedna	ITM (kg/m ²) v 8. tednu	Rezultat respiracijske domene CFQ-R (točke) do 8. tedna
Vsi bolniki (N = 39)		
Rezultati so prikazani kot povprečna (95 % IZ) sprememba od izhodišča bolnikov, zdravljenih z ivakaftorjem, proti bolnikom, ki so prejeli placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)

Bolniki, razporejeni po vrstah mutacij (n)		
Rezultati so prikazani kot povprečna (minimum, maksimum) sprememba od izhodišča pri bolnikih, zdravljenih z ivakaftorjem, v 8. tednu*:		
Mutacija (n)	Absolutna sprememba kloridov v znoju (mmol/l)	Absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV ₁ (odstotne točke)
	v 8. tednu	v 8. tednu
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Zaradi majhnega števila posameznih mutacij statistično testiranje ni bilo opravljeno.

[†] Odraža rezultate pri enem bolniku z mutacijo *G551S* s podatki, pridobljenimi v časovni točki 8 tednov.

^{††} n = 3 za analizo absolutne spremembe kloridov v znoju.

[#] Povzroči cepitveni defekt, ta pa povzroči, da je na celični površini malo ali nič beljakovine CFTR.

V drugem delu študije 770-111 je bila povprečna (SD) absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁ po 16 tednih (bolniki, ki so bili v prvem delu randomizirani na zaporedje zdravljenja ivakaftor/placebo) neprekinjenega zdravljenja z ivakaftorjem 10,4 % (13,2 %). Pri kontrolnem pregledu 4 tedne po koncu odmerjanja z ivakaftorjem je bila povprečna (SD) absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁ iz 16. tedna drugega dela -5,9 % (9,4 %). Pri bolnikih, randomiziranih na zaporedje zdravljenja placebo/ivakaftor v prvem delu, so po dodatnih 16 tednih zdravljenja z ivakaftorjem ugotovili še dodatno povprečno (SD) spremembo 3,3 % (9,3 %) napovedanega FEV₁ v odstotkih. Pri kontrolnem pregledu 4 tedne po koncu odmerjanja ivakaftorja je

bila povprečna (SD) absolutna sprememba napovedanega FEV₁ v odstotkih od 16. tedna drugega dela -7,4 % (5,5 %).

Študija 770-104: študija pri bolnikih s CF z mutacijo F508del v genu CFTR

Študija 770-104 (del A) je bila 16-tedenska, v razmerju 4:1 randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija ivakaftorja (150 mg vsakih 12 ur) faze II s paralelnimi skupinami pri 140 bolnikih s CF, starih najmanj 12 let, ki so bili homozigotni za mutacijo F508del v genu CFTR in ki so imeli FEV₁ ≥ 40 % napovedanega.

Povprečna absolutna sprememba od izhodišča do 16. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ (cilj študije glede učinkovitosti) je bila 1,5 odstotne točke v skupini z ivakaftorjem in -0,2 odstotne točke v skupini s placebom. Ocenjena razlika zaradi zdravljenja za ivakaftor proti placebo je bila 1,7 odstotne točke (95 % IZ: -0,6; 4,1); ta razlika ni bila statistično značilna (P = 0,15).

Študija 770-105: odprta podaljšana študija

V študiji 770-105 so bolniki, ki so dokončali zdravljenje v študijah 770-102 in 770-103 s placebom, prešli na ivakaftor, medtem ko so bolniki, ki so prejeli ivakaftor, to zdravilo prejeli še najmanj 96 tednov, t.j., dolžina zdravljenja z ivakaftorjem je bila pri bolnikih v skupini s placebom in ivakaftorjem vsaj 96 tednov, v skupini z ivakaftorjem in ivakaftorjem pa vsaj 144 tednov.

Sto štiriinštirideset (144) bolnikov iz študije 770-102 je nadaljevalo v študijo 770-105, 67 v skupino placebo/ivakaftor in 77 v skupino ivakaftor/ivakaftor. Oseminštirideset (48) bolnikov iz študije 770-103 je nadaljevalo v študijo 770-105, 22 v skupino placebo/ivakaftor in 26 v skupino ivakaftor/ivakaftor.

Preglednica 9 kaže rezultate povprečne (SD) absolutne spremembe v odstotkih napovedanega FEV₁ za obe skupini bolnikov. Za bolnike v skupini placebo/ivakaftor je izhodiščni napovedani FEV₁ tisti iz študije 770-105, medtem ko je za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor izhodiščna vrednost tista iz študij 770-102 in 770-103.

Preglednica 9: Vpliv ivakaftorja na spremembe v odstotkih napovedanega FEV₁ v študiji 770-105

Originalna študija in skupina zdravljenja	Trajanje zdravljenja z ivakaftorjem (tedni)	Absolutna sprememba od izhodišča v odstotkih napovedanega FEV ₁ (odstotne točke)	
		N	Povprečje (SD)
Študija 770-102			
ivakaftor	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)
Študija 770-103			
ivakaftor	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)

* Zdravljenje med slepo, nadzorovano 48-tedensko študijo faze III.

† Sprememba od izhodišča prejšnje študije po 48. tednih dajanja placeba.

Če povprečno (SD) absolutno spremembo v odstotkih napovedanega FEV₁ primerjamo iz izhodišča študije 770-105 za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor (n = 72), ki so nadaljevali iz študije 770-102, je bila povprečna (SD) absolutna sprememba v odstotkih napovedanega FEV₁ 0,0 % (9,05), medtem ko je bila za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor (n = 25), ki so nadaljevali iz študije 770-103, ta

številk 0,6 % (9,1). To kaže, da so bolniki v skupini ivakaftor/ivakaftor ohranjali izboljšanje, ugotovljeno v 48. tednu začetne študije (od dneva 0 do konca 48. tedna) v odstotkih napovedanega FEV₁ do 144. tedna. V študiji 770-105 (od 48. tedna do konca 144. tedna) ni bilo dodatnih izboljšanj.

Za bolnike v skupini placebo/ivakaftor iz študije 770-102 je bila pogostnost pljučnih eksacerbacij, preračunana na leto, večja v začetni študiji, ko so bili bolniki na placebo (1,34 dogodka/leto), kakor med naslednjo študijo 770-105, ko so bolniki nadaljevali na ivakaftor (0,48 dogodka/leto v obdobju od 1. dne do 48. tedna in 0,67 dogodka/leto v obdobju od 48. do 96. tedna). Za bolnike v skupini ivakaftor/ivakaftor iz študije 770-102 je bila pogostnost pljučnih eksacerbacij, preračunana na leto, 0,57 dogodka/leto od 1. dne do 48. tedna, ko so bili bolniki na ivakaftorju. Ko so nadaljevali v študijo 770-105, je bila pogostnost pljučnih eksacerbacij, preračunana na leto, 0,91 dogodka/leto v obdobju med 1. dnem in 48. tednom in 0,77 dogodka/leto v obdobju med 48. in 96. tednom.

Za bolnike, ki so nadaljevali iz študije 770-103, je bilo število dogodkov na splošno majhno.

Študija 770-110: študija pri bolnikih s CF z mutacijo R117H v genu CFTR

V študiji 770-110 so ovrednotili 69 bolnikov, ki so bili stari 6 let in več; 53 (76,8 %) bolnikov je imelo mutacijo *F508del* na drugem alelu. Potrjena varianta poli-T R117H je bila 5T pri 38 bolnikih in 7T pri 16 bolnikih. V izhodišču je bil povprečni napovedani FEV₁ 73 % (razpon: 32,5 % do 105,5 %), povprečna starost je bila 31 let (razpon: 6 do 68 let). Povprečna absolutna sprememba od izhodišča do 24. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ (primarni cilj študije glede učinkovitosti) je bila 2,57 odstotne točke v skupini z ivakaftorjem in 0,46 odstotne točke v skupini s placebom. Ocenjena razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebo je bila 2,1 odstotne točke (95 % IZ: -1,1; 5,4).

Vnaprej načrtovano analizo podskupin so opravili pri bolnikih, starih 18 let in več (26 bolnikov na placebo in 24 bolnikov na ivakaftorju). Zdravljenje z ivakaftorjem je povzročilo povprečno absolutno spremembo v odstotkih napovedanega FEV₁ do 24. tedna 4,5 odstotne točke v skupini z ivakaftorjem in -0,46 odstotne točke v skupini s placebom. Ocenjena razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebo je bila 5,0 odstotne točke (95 % IZ: 1,1; 8,8).

V analizi podskupin pri bolnikih s potrjeno genetsko varianto *R117H-5T* je bila razlika v povprečni absolutni spremembi od izhodišča do 24. tedna v odstotkih napovedanega FEV₁ med ivakaftorjem in placebom 5,3 % (95 % IZ: 1,3; 9,3). Pri bolnikih s potrjeno genetsko varianto *R117H-7T* je bila razlika zaradi zdravljenja med ivakaftorjem in placebom 0,2 % (95 % IZ: -8,1; 8,5).

Za sekundarne učinkovitostne spremenljivke niso ugotovili nobenih razlik zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebo v absolutni spremembi ITM od izhodišča v 24. tednu ali času do prve pljučne eksacerbacije. Razlike zaradi zdravljenja so ugotovili v absolutni spremembi respiracijske domene CFQ-R do 24. tedna (razlika zaradi zdravljenja z ivakaftorjem proti placebo je bila 8,4 [95 % IZ: 2,2; 14,6] točke) in povprečni spremembi kloridov v znoju od izhodišča (glejte Farmakodinamični učinki).

Ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem

Učinkovitost in varnost ivakaftorja v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem pri bolnikih s CF, starih 12 let in več, so ocenili v dveh kliničnih študijah, 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi študiji, nadzorovani s placebom, pri 504 bolnikih, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* (študija 661-106); in v randomizirani, dvojno slepi, s placebom in ivakaftorjem nadzorovani dvoobdobni 8-tedenski navzkrižni študiji s 3 zdravljenji pri 244 bolnikih, ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR (študija 661-108). Pri obeh populacijah bolnikov so ocenjevali tudi dolgoročno varnost in učinkovitost kombinirane sheme v 96-tedenski odprti nadaljevalni dolgoročni podaljšani študiji (študija 661-110). Za dodatne podatke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila tezakaftor/ivakaftor.

Učinkovitost in varnost ivakaftorja v kombinirani shemi s tabletami ivakaftorja/tezakaftorja/eleksakaftorja pri bolnikih, starih 12 let in več, so dokazali v treh študijah faze III, randomiziranih, dvojno slepih, nadzorovanih s placebom (bolniki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo na drugem alelu, $n = 403$), in aktivno kontroliranih (bolniki so bili homozigotni za mutacijo *F508del*, $n = 107$, ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in mutacijo z okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane (gating) ali mutacijo z rezidualno aktivnostjo CFTR na drugem alelu, $n = 258$), ki so trajale 24 tednov (študija 445-102), 4 tedne (študija 445-103) oziroma 8 tednov (študija 445-104). Bolniki iz vseh študij so bili primerni za vključitev v odprte nadaljevalne dolgoročne podaljšane študije (študija 445-105 ali študija 445-110).

Učinkovitost in varnost ivakaftorja v kombinirani shemi s tabletami ivakaftorja/tezakaftorja/eleksakaftorja pri bolnikih, starih 6 let in več, z ne-*F508del* mutacijami CFTR, odzivnimi na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, so dokazali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji faze III ($n = 307$) in opazovalni retrospektivni študiji (CFD-016; $n = 422$) kliničnih izidov v vsakdanji praksi.

Za dodatne podatke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

Pediatrična populacija

Ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem

Učinkovitost in varnost pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let (povprečna starost 8,6 leta), so ocenili v 8-tedenskem dvojno slepem preskušanju faze III (študija 661-115) pri 67 bolnikih, ki so jih randomizirali v razmerju 4:1 bodisi na ivakaftor v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem bodisi v slepo skupino. Dvainštirideset bolnikov je bilo homozigotnih za mutacijo *F508del* (F/F), 12 bolnikov pa je bilo heterozigotnih za mutacijo *F508del* in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR (F/RF). Bolniki so bili primerni za vključitev v odprto nadaljevalno 96-tedensko študijo (študija 661-116, del A). Za dodatne podatke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za tezakaftor/ivakaftor.

Ivakaftor v kombinirani shemi z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem

Farmakokinetiko in varnost pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let ($n = 66$), in pri bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 6 let ($n = 75$), ki so imeli vsaj eno mutacijo *F508del*, so ocenili v dveh 24-tedenskih odprtih študijah (študija 445-106 oziroma študija 445-116). Za dodatne podatke glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje ivakaftor za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri cistični fibrozi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika ivakaftorja pri zdravih odraslih prostovoljcih in bolnikih s CF je podobna. Po peroralni uporabi enega samega 150-miligramskega odmerka zdravim prostovoljcem po obroku je bilo povprečje ($\pm$ SD) za AUC in $C_{\max}$ 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ oziroma 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po odmerjanju vsakih 12 ur so plazemske koncentracije ivakaftorja dosegle stanje dinamičnega ravnovesja v 3 do 5 dneh, pri tem je bilo akumulacijsko razmerje od 2,2 do 2,9.

Absorpcija

Po večkratnih uporabah peroralnega odmerka ivakaftorja se je izpostavljenost ivakaftorju na splošno zvečala z odmerkom od 25 mg vsakih 12 ur do 450 mg vsakih 12 ur. Ko so ga dajali skupaj z obrokom, ki je vseboval maščobe, se je izpostavljenost ivakaftorju zvečala približno 2,5- do 4-krat. Ko

so ga dajali skupaj s tezakaftorjem in eleksakaftorjem, je bilo zvečanje AUC podobno (približno 3-kratno oziroma 2,5- do 4-kratno). Zato je treba ivakaftor, ki ga dajemo v obliki monoterapije ali v kombinirani shemi s tezakaftorjem/ivakaftorjem ali ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, dajati skupaj s hrano, ki vsebuje maščobe. Mediana (razpon) t_{max} je približno 4,0 (3,0; 6,0) ur pri polnem želodcu.

Porazdelitev

Približno 99 % ivakaftorja se veže na plazemske beljakovine, predvsem na alfa 1-kisli glikoprotein in albumin. Ivakaftor se ne veže na humane rdeče krvničke. Po peroralni uporabi ivakaftorja v odmerku 150 mg vsakih 12 ur 7 dni dolgo zdravim prostovoljcem po obroku hrane je bilo povprečje ($\pm$ SD) navideznega porazdelitvenega volumna 353 l (122).

Biotransformacija

Ivakaftor se pri ljudeh izdatno presnavlja. Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da ivakaftor presnavlja predvsem CYP3A. Dva poglavitna presnovka ivakaftorja pri ljudeh sta M1 in M6. M1 ima približno šestino jakosti ivakaftorja in se šteje kot farmakološko aktiven. M6 ima manj kot eno petdesetinko jakosti ivakaftorja in ne velja za farmakološko aktivnega.

Učinek heterozigotnega genotipa CYP3A4*22 na izpostavljenost ivakaftorju, tezakaftorju in eleksakaftorju se sklada z učinkom sočasnega dajanja šibkega zaviralca CYP3A4, ki ni klinično pomemben. Ocenjuje se, da prilagajanje odmerka ivakaftorja, tezakaftorja ali eleksakaftorja ni potrebno. Pričakuje se, da bo učinek pri bolnikih s homozigotnim genotipom CYP3A4*22 močnejši. Vendar za take bolnike podatki niso na voljo.

Izločanje

Po peroralni uporabi pri zdravih prostovoljcih se je večina ivakaftorja (87,8 %) po presnovni pretvorbi odstranila iz telesa z blatom. Poglavitna presnovka M1 in M6 sta predstavljala približno 65 % celotnega odstranjenega odmerka, od tega 22 % kot M1 in 43 % kot M6. Ivakaftor kot nespremenjena izhodna snov se je izločal v urinu v zanemarljivih količinah. Navidezni končni razpolovni čas je bil po enkratnem odmerku na poln želodec približno 12 ur. Navidezni očistek (CL/F) ivakaftorja je bil pri zdravih preiskovancih in bolnikih s CF podoben. Povprečje ($\pm$ SD) CL/F za enkratni 150-miligramski odmerek je bilo pri zdravih preiskovancih 17,3 (8,4) l/h.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ivakaftorja je na splošno linearna, kar se tiče časa ali odmerka med 25 mg in 250 mg.

Posebne populacije

Okvara jeter

Po enkratnem odmerku 150 mg ivakaftorja so odrasli bolniki z zmerno zmanjšano funkcijo jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh, rezultat 7 do 9) imeli podobno C_{max} ivakaftorja (povprečje [$\pm$ SD] 0,735 [0,331] μ g/ml), a približno 2-krat večjo $AUC_{0-\infty}$ ivakaftorja (povprečje [$\pm$ SD] 16,80 [6,14] μ g·h/ml) kot zdravi preiskovanci z enakimi demografskimi podatki. Simulacije napovedovanja izpostavljenosti ivakaftorju v stanju dinamičnega ravnovesja so pokazale, da bi z zmanjšanjem odmerka s 150 mg na 12 ur na 150 mg enkrat na dan imeli odrasli bolniki z zmerno okvaro jeter primerljive vrednosti C_{min} v stanju dinamičnega ravnovesja kot tiste, ki jih dobimo z odmerkom 150 mg na 12 ur pri odraslih bolnikih brez okvare jeter.

Pri osebah z zmerno okvarjeno funkcijo jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh, rezultat 7 do 9) se je AUC ivakaftorja zvečala za približno 50 % po večkratnih odmerkih tezakaftorja in ivakaftorja ali ivakaftorja, tezakaftorja in eleksakaftorja, ki so jih dajali 10 dni.

Vpliva hude okvare jeter (razred C po klasifikaciji Child-Pugh, rezultat 10 do 15) na farmakokinetiko ivakaftorja niso raziskovali. Ni znano, kako veliko je zvečanje izpostavljenosti pri teh bolnikih, vendar pričakujemo, da je večje kot pri bolnikih z zmerno okvaro jeter.

Za smernice glede ustrezne uporabe in spreminjanja odmerka glejte preglednico 3 v poglavju 4.2.

Okvara ledvic

Farmakokinetičnih študij z ivakaftorjem pri bolnikih z okvarami ledvic niso opravili. V farmakokinetični študiji na ljudeh z monoterapijo z ivakaftorjem je bilo odstranjevanje ivakaftorja in njegovih presnovkov iz telesa z urinom minimalno (v urinu so prestregli samo 6,6 % celotne radioaktivnosti). V obliki nespremenjene izhodne snovi se je ivakaftor izločal v urinu v zanemarljivi količini (manj kot 0,01 % po enkratnem peroralnem odmerku 500 mg).

Pri blagi in zmerni okvari ledvic se prilagajanje odmerkov ne priporoča. Priporočljiva pa je previdnost, kadar se daje ivakaftor bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj ali enako 30 ml/min) ali s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Rasa

Rasa nima klinično pomembnega učinka na FK ivakaftorja pri belcih (n = 379) in bolnikih drugih ras (n = 29) na podlagi populacijske FK analize.

Spol

Farmakokinetični parametri ivakaftorja so podobni pri moških in ženskah.

Starejši bolniki

V klinične študije z ivakaftorjem ni bilo vključenih dovolj bolnikov, starih 65 let in več, da bi ugotovili, ali so farmakokinetični parametri podobni tistim pri mlajših odraslih ali ne.

Farmakokinetični parametri ivakaftorja v kombinaciji s tezakaftorjem pri starejših bolnikih (65-72 let) so primerljivi s tistimi pri mlajših odraslih.

Pediatrska populacija

Napovedana izpostavljenost ivakaftorju, ki temelji na koncentracijah ivakaftorja v študijah faze II in III, ugotovljenih z analizo kompartmentov, je prikazana po starostnih skupinah v preglednici 10.

Preglednica 10: Povprečna (SD) izpostavljenost ivakaftorju po starostnih skupinah

Starostna skupina	Odmerek	C _{min, ss} (µg/mL)	AUC _{0-12h, ss} (µg·h/mL)
1 mesec do manj kot 2 meseca (≥ 3 kg)*	13,4 mg na 24h	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
2 meseca do manj kot 4 mesece (≥ 3 kg)*	13,4 mg na 12h	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
4 mesece do manj kot 6 mesecev (≥ 5 kg)*	25 mg na 12h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 mesecev do manj kot 12 mesecev (≥ 5 kg do < 7 kg) [‡]	25 mg na 12h	0,336	5,41

6 mesecev do manj kot 12 mesecev (7 kg do < 14 kg)	50 mg na 12h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 mesecev do manj kot 24 mesecev (7 kg do < 14 kg)	50 mg na 12h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 mesecev do manj kot 24 mesecev (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg na 12h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2 do 5 let stari otroci (< 14 kg)	50 mg na 12h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2 do 5 let stari otroci (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg na 12h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6 do 11 let stari otroci [§] (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg na 12h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6 do 11 let stari otroci [§] (≥ 25 kg)	150 mg na 12h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12 do 17 let stari mladostniki	150 mg na 12h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Odrasli (stari ≥ 18 let)	150 mg na 12h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Bolniki, stari od 1 meseca do manj kot 6 mesecev, so bili gestacijske starosti ≥ 37 tednov.

† Izpostavljenosti za 1 mesec do manj kot 4 mesece starosti so napovedi na podlagi simulacij iz FK modela na podlagi fiziologije, ki vključuje podatke iz dane starostne skupine.

‡ Vrednosti na podlagi podatkov enega samega bolnika; o standardni deviaciji niso poročali.

§ Izpostavljenosti pri 6 do 11 let starih otrocih so napovedi na podlagi simulacij iz populacijskega FK modela z uporabo podatkov, dobljenih pri tej starostni skupini.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Nosečnost in plodnost

Ivakaftor je bil povezan z rahlim zmanjšanjem mase semenskih mešičkov, zmanjšanjem indeksa celotne plodnosti in števila brejosti pri samicah, ki so se sparile z zdravljenimi samci, in značilnim zmanjšanjem števila rumenih telesc in ugnezditenih mest s posledičnim zmanjšanjem povprečne velikosti gnezda in povprečnega števila za življenje sposobnih zarodkov na gnezdo pri zdravljenih samicah. Raven brez ugotovljenih neželenih učinkov (No Observed Adverse Effect Level–NOAEL) za rezultate plodnosti je dala raven izpostavljenosti, ki je približno štirikratnik sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, kadar so ga dajali kot monoterapijo z ivakaftorjem odraslim ljudem v največjem priporočenem odmerku za ljudi (maximum recommended human dose-MRHD). Pri brejih podganah in kuncih so ugotovili prehod ivakaftorja skozi posteljico.

Obporodni in poporodni razvoj

Ivakaftor je zmanjšal indeksa preživetja in laktacije in povzročil zmanjšanje telesne mase mladičkov. NOAEL za sposobnost za življenje in rast potomstva je dala raven izpostavljenosti, ki je približno trikratnik sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, kadar so ga dajali kot monoterapijo z ivakaftorjem odraslim ljudem v MHRD.

Študije na juvenilnih živalih

Pri mladih podganah, ki so od 7. do 35. dneva po rojstvu prejemale odmerke ivakaftorja pri ravneh izpostavljenosti ivakaftorju, ki so bile 0,22-kratnik MHRD na podlagi sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, ko so ga dajali kot monoterapijo z ivakaftorjem, so opazili katarakto. Tega niso opazili pri plodovih podganjih samic, ki so ivakaftor prejemale na 7. do 17. dan

gestacije, pri podganjih mladičih, izpostavljenim ivakaftorju preko mleka, zaužitega do 20. dneva po rojstvu, pri 7 tednov starih podganah niti pri 3,5 do 5 mesecev starih psih, ki so jim dajali ivakaftor. Možni pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

hipromelozaacetat sukcinat

natrijev lavrilsulfat (E487)

silicizirana mikrokristalna celuloza

(sestavljena iz mikrokristalne celuloze in koloidnega brezvodnega silicijevega dioksida)

manitol (E421)

premreženi natrijev karmelozat

magnezijev stearat

Obloga

polivinilalkohol, delno hidroliziran (E1203)

kalcijev karbonat (E170)

makrogol 3350 (E1521)

smukec (E553b)

indigotin (E132)

karnauba vosek v prahu

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot: 3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- OPA/aluminij/PVC//aluminij pretisni omot ali prozoren PVC/PCTFE (Aclar)//aluminij pretisni omot.

Na voljo so naslednje velikosti pakiranja:

Pretisni omoti, ki vsebujejo 28 in 56 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Galenika International Kft.
Baross utca 165/3
2040 Budaörs
Madžarska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/26/03326/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 6. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 1. 2026