

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ivacaftor STADA 150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Bledomodré filmom obalené tablety kapsulovitého tvaru s vyrazeným „150“ na jednej strane a bez potlače na druhej strane s rozmermi 16,5 mm × 8,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ivacaftor STADA je indikovaný:

- Ako monoterapia na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, s hmotnosťou 25 kg alebo viac, s cystickou fibrózou (*cystic fibrosis*, CF), ktorí majú mutáciu *R117H* génu *CFTR* alebo jednu z nasledujúcich mutácií vrátkovania (trieda III) génu pre transmembránový regulátor vodivosti pri cystickej fibróze (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, *CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* alebo *S549R* (pozri časti 4.4 a 5.1).
- V kombinovanom režime s tabletami tezakaftoru/ivakaftoru na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších, s cystickou fibrózou (CF), ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo sú heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a nesú jednu z nasledujúcich mutácií génu *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G*, a *3849+10kbC→T*.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ivacaftor STADA majú predpisovať len lekári so skúsenosťami s liečbou cystickej fibrózy. Ak genotyp pacienta nie je známy, má sa pred začatím liečby pomocou genotypizácie presnou a validovanou metódou potvrdiť prítomnosť indikovanej mutácie génu *CFTR* (pozri časť 4.1). Fáza poly-T variantu identifikovaná mutáciou *R117H* sa má stanoviť v súlade s miestnymi klinickými odporúčaniami.

Dávkovanie

Dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 6 rokov a starším sa majú podávať dávky, ako je uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie

Vek/hmotnosť	Ranná dávka	Večerná dávka
--------------	-------------	---------------

Ivakaftor ako monoterapia		
6 rokov a starší, ≥ 25 kg	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg
Ivakaftor v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom		
6 rokov až < 12 rokov, < 30 kg	Jedna tableta tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg	Jedna tableta ivakaftoru 75 mg*
6 rokov až < 12 rokov, ≥ 30 kg	Jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg
12 rokov a starší	Jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg	Jedna tableta ivakaftoru 150 mg

* Ivacaftor STADA je dostupný iba ako 150 mg tablety. Nie je teda možné podať Ivacaftor STADA pediatrickým pacientom, ktorý si vyžadujú nižšiu než úplnú 150 mg dávku. V takýchto prípadoch sa majú použiť iné lieky s obsahom ivakaftoru, ktorú poskytujú takúto možnosť.

Ranná a večerná dávka sa majú užívať s odstupom približne 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuky (pozri Spôsob podávania).

Vynechaná dávka

Ak od vynechanej rannej alebo večernej dávky uplynulo 6 hodín alebo kratší čas, pacient má byť poučený, aby dávku užil čo najskôr a ďalšiu dávku užil v riadne plánovanom čase. Ak od času obvyklého užitia uplynulo viac ako 6 hodín, pacient má byť poučený, aby počkal až do času ďalšej plánovanej dávky.

Pacienti, ktorí užívajú Ivacaftor STADA v kombinovanom režime, majú byť poučení, aby neužívali v rovnakom čase viac ako jednu dávku ktoréhokoľvek lieku.

Súbežné používanie inhibítorov CYP3A

Počas súbežného podávania so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A sa má dávka ivakaftoru upraviť, ako je podrobne uvedené v tabuľke 2. Intervaly dávkovania sa majú upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti (pozri časti 4.4 a 4.5).

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie pri súbežnom použití so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A

Vek/hmotnosť	Stredne silné inhibítory CYP3A	Silné inhibítory CYP3A
Ivakaftor ako monoterapia		
6 rokov a starší, ≥ 25 kg	Ráno jedna tableta ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Ráno jedna tableta ivakaftoru 150 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3 až 4 dni Bez večernej dávky ivakaftoru.
Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom		
6 rokov až < 12 rokov, < 30 kg	Striedať dni: - jeden deň ráno jednu tabletu tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg - druhý deň ráno jednu tabletu ivakaftoru 75 mg* Bez večernej dávky ivakaftoru.	Ráno jedna tableta tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg dvakrát týždenne s odstupom približne 3 až 4 dni. Bez večernej dávky ivakaftoru.

6 rokov až < 12 rokov, ≥ 30 kg	Striedať dni: - jeden deň ráno jednu tabletu tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg - druhý deň ráno jednu tabletu ivakaftoru 150 mg Bez večernej dávky ivakaftoru.	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg dvakrát týždenne s odstupom približne 3 až 4 dni. Bez večernej dávky ivakaftoru.
12 rokov a starší	Striedať dni: - jeden deň ráno jednu tabletu tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg - druhý deň ráno jednu tabletu ivakaftoru 150 mg Bez večernej dávky ivakaftoru.	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg dvakrát týždenne s odstupom približne 3 až 4 dni. Bez večernej dávky ivakaftoru.

* Ivacaftor STADA je dostupný iba ako 150 mg tablety. Nie je teda možné podať Ivacaftor STADA pediatrickým pacientom, ktorý si vyžadujú nižšiu než úplnú 150 mg dávku. V takýchto prípadoch sa majú použiť iné lieky s obsahom ivakaftoru, ktoré poskytujú takúto možnosť.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

K dispozícii sú iba veľmi limitované údaje u starších pacientov liečených ivakaftorom (podávaným v monoterapii alebo v kombinovanom režime). Osobitná úprava dávky pre pacientov v tejto populácii sa nevyžaduje (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Opatrnosť sa odporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu je menší alebo rovný 30 ml/min) alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) nie je potrebná žiadna úprava dávky ivakaftoru.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) sa má dávka ivakaftoru upraviť ako je podrobne uvedené v tabuľke 3 (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Tabuľka 3: Odporúčané dávkovanie u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene

Vek/hmotnosť	Stredne ťažká (Childova-Pughova trieda B)	Ťažká (Childova-Pughova trieda C)
Ivacaftor ako monoterapia		

6 rokov a starší, ≥ 25 kg	Ráno jedna tableta ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Použitie sa neodporúča , pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, potom jedna tableta ivakaftoru 150 mg každý druhý deň alebo menej často, podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky ivakaftoru.
Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom		
6 rokov až < 12 rokov, < 30 kg	Ráno jedna tableta tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Použitie sa neodporúča , pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, potom ráno jedna tableta tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg jedenkrát denne alebo menej často, podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky ivakaftoru.
6 rokov až < 12 rokov, ≥ 30 kg	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Použitie sa neodporúča , pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, potom ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne alebo menej často, podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky ivakaftoru.
12 rokov a starší	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne. Bez večernej dávky ivakaftoru.	Použitie sa neodporúča , pokiaľ očakávané prínosy neprevážia riziká. Ak sa použije, potom ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg jedenkrát denne alebo menej často, podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Bez večernej dávky ivakaftoru.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ivakaftoru ako monoterapie neboli stanovené u detí mladších ako 1 mesiac alebo u detí mladších ako 6 mesiacov, ktoré sa narodili predčasne (gestačný vek menej ako 37 týždňov) ani v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom u detí mladších ako 6 rokov. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

U pacientov mladších ako 6 rokov s mutáciou *R117H* génu *CFTR* sú dostupné obmedzené údaje. Dostupné údaje u pacientov vo veku 6 rokov a starších sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pacienti majú byť poučení, aby tablety prehltali celé. Tablety sa pred prehĺtnutím nesmú žuvať, drviť ani lámať, pretože v súčasnosti nie sú dostupné žiadne údaje podporujúce iný spôsob podávania.

Tablety ivakaftoru sa majú užívať s jedlom obsahujúcim tuky.

Počas liečby je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Do štúdií 770-102, 770-103, 770-111 a 770-110 boli zaradení len pacienti s CF, ktorí mali mutáciu vrátkovania (trieda III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R*, mutáciu *G970R* alebo mutáciu *R117H* minimálne jednej alely génu *CFTR* (pozri časť 5.1).

V štúdii 770-111 boli zahrnutí štyria pacienti s mutáciou *G970R*. U troch zo štyroch pacientov bola zmena v teste koncentrácie chloridov v pote < 5 mmol/l a táto skupina nepreukázala klinicky relevantné zlepšenie FEV₁ po 8 týždňoch liečby. Klinickú účinnosť u pacientov s mutáciou *G970R* génu *CFTR* nebolo možné stanoviť (pozri časť 5.1).

Výsledky účinnosti zo štúdie fázy 2 u pacientov s CF, ktorí sú homozygotní pre mutáciu *F508del* génu *CFTR*, nepreukázali žiadny štatisticky významný rozdiel vo FEV₁ počas 16 týždňov liečby ivakaftorom v porovnaní s placebom (pozri časť 5.1). Preto sa používanie ivakaftoru v monoterapii u týchto pacientov neodporúča.

Menej dôkazov pozitívneho účinku sa v štúdii 770-110 preukázalo u pacientov s mutáciou *R117H-7T* spojenou s menej závažným ochorením (pozri časť 5.1).

Ivakaftor sa v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom nemá predpisovať pacientom s CF, ktorí sú heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a nesú druhú mutáciu *CFTR*, ktorá nie je uvedená v časti 4.1.

Zvýšené hladiny transamináz a poškodenie pečene

U pacienta s cirhózou a portálnou hypertenziou bolo pri užívaní ivakaftoru v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom hlásené zlyhanie pečene, ktoré viedlo k transplantácii pečene. Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov s už existujúcim pokročilým ochorením pečene (napr. cirhózou, portálnou hypertenziou) a iba v prípade, ak sa očakáva, že prínosy prevážia riziká. Ak sa u týchto pacientov použije, pacienti majú byť po začatí liečby starostlivo sledovaní (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Stredne zvýšené hladiny transamináz (alanínaminotransferáza [ALT] alebo aspartátaminotransferáza [AST]) sú bežné u osôb s CF. Zvýšené hladiny transamináz sa pozorovali u niektorých pacientov liečených ivakaftorom v monoterapii a v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom. U pacientov, ktorí užívali ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, boli zvýšené hladiny transamináz niekedy spojené so súčasným zvýšením hladiny celkového bilirubínu. Preto sa odporúča zhodnotiť hladiny transamináz (ALT a AST) a celkového bilirubínu u všetkých pacientov pred začatím liečby ivakaftorom, každé 3 mesiace počas prvého roku liečby a potom jedenkrát ročne. Častejšie sledovanie testov funkcie pečene sa má zvážiť u všetkých pacientov s anamnézou ochorenia pečene alebo zvýšenia transamináz. V prípade významného zvýšenia hladiny transamináz (napr. pacienti s ALT alebo AST $> 5 \times$ horná hranica normy (*the upper limit of normal*, ULN), alebo ALT alebo AST $> 3 \times$ ULN s bilirubínom $> 2 \times$ ULN), sa má liečba prerušiť a laboratórne sledovanie má pokračovať až do úpravy do normálnych hodnôt. Po úprave zvýšenia hladín transamináz sa majú zvážiť prínosy a riziká obnovenia liečby (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Používanie ivakaftoru, buď ako monoterapia alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom sa neodporúča u pacientov vo veku 6 rokov a starších s ťažkou poruchou funkcie pečene,

pokiaľ očakávané prínosy liečby neprevýšia riziká. Títo pacienti sa nemajú liečiť ivakaftorom v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Pacientom vo veku 6 rokov a starším so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa používanie ivakaftoru v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom neodporúča. Liečba sa má zvážiť jedine pri jednoznačnej zdravotnej potrebe a keď očakávané prínosy prevážia riziká. Ak sa použije, má sa používať s opatrnosťou v zníženej dávke (pozri tabuľku 3 v časti 4.2 a časť 5.2).

Depresia

U pacientov liečených ivakaftorom, najmä v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom bola hlásená depresia (vrátane samovražedných myšlienok a pokusu o samovraždu), ktorá sa zvyčajne vyskytla do troch mesiacov od začiatku liečby a u pacientov s psychiatrickými poruchami v anamnéze. V niektorých prípadoch sa po znížení dávky alebo prerušení liečby pozorovalo zlepšenie príznakov. Pacienti (a opatrovatelia) majú byť upozornení na nutnosť sledovať výskyt depresívnej nálady, samovražedných myšlienok alebo nezvyčajných zmien správania a v prípade prítomnosti týchto príznakov okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Porucha funkcie obličiek

Počas používania ivakaftoru u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu sa odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Mutácie s nepravdepodobnou odpoveďou na liečbu modulátormi

U pacientov s genotypom pozostávajúcím z dvoch mutácií *CFTR*, o ktorých je známe, že neprodukujú proteín *CFTR* (t. j. dve mutácie triedy I), sa neočakáva, že budú odpovedať na liečbu modulátormi *CFTR*.

Klinické štúdie porovnávajúce ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom

Nebola vykonaná žiadna klinická štúdia, ktorá by priamo porovnávala ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom u pacientov, ktorí nie sú nosičmi variantu F508del.

Pacienti po transplantácii orgánov

Ivakaftor sa neskúmal u pacientov s CF, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov. Preto sa používanie u pacientov po transplantácii neodporúča. Pre interakcie s cyklosporínom alebo takrolimom, pozri časť 4.5.

Prípady vyrážky

Incidenca prípadov vyrážky pri užívaní ivakaftoru v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom bola vyššia u žien ako u mužov, najmä u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu. Pri výskyte vyrážky sa nedá vylúčiť úloha hormonálnej antikoncepcie. U pacientok užívajúcich hormonálnu antikoncepciu, u ktorých sa vyvinie vyrážka, je potrebné zvážiť prerušenie liečby ivakaftorom v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a hormonálnej antikoncepcie. Po ústupe vyrážky sa má zvážiť, či je vhodné obnovenie liečby ivakaftorom v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, bez hormonálnej antikoncepcie. Ak sa vyrážka nevráti, je možné zvážiť obnovenie užívania hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8).

Liekové interakcie

Induktory CYP3A

Expozícia ivakaftoru je významne znížená pri súbežnom používaní induktorov CYP3A, čo môže mať potenciálne za následok stratu účinnosti ivakaftoru, preto sa súbežné používanie ivakaftoru so silnými induktormi CYP3A neodporúča (pozri časť 4.5).

Inhibitory CYP3A

Expozície ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru sú pri súbežnom používaní silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A zvýšené. Dávka ivakaftoru sa musí upraviť pri súbežnom používaní so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.5).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov liečených ivakaftorom a režimami obsahujúcimi ivakaftor boli hlásené prípady nekongenitálneho zakalenia šošovky/katarákt bez vplyvu na zrak. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako užívanie kortikosteroidov a expozícia žiareniu), možné riziko pripisované liečbe ivakaftorom sa nedá vylúčiť. U pediatrických pacientov, ktorí začínajú liečbu ivakaftorom, sú odporúčané základné a následné oftalmologické vyšetrenia (pozri časť 5.3).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ivakaftor je substrátom CYP3A4 a CYP3A5. Je slabým inhibítorom CYP3A a P-glykoproteínu (P-gp) a potenciálnym inhibítorom CYP2C9. *In vitro* štúdie preukázali, že ivakaftor nie je substrátom pre P-gp.

Lieky ovplyvňujúce farmakokinetiku ivakaftoru

Induktory CYP3A

Súbežné podávanie ivakaftoru s rifampicínom, silným induktorom CYP3A, znížilo expozíciu ivakaftoru (AUC) o 89 % a znížilo expozíciu hydroxymetylivakaftoru (M1) v menšej miere ako expozíciu ivakaftoru. Súbežné podávanie ivakaftoru so silnými induktormi CYP3A, ako je rifampicín, rifabutín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní ivakaftoru so stredne silnými alebo slabými induktormi CYP3A nie je odporúčaná úprava dávky.

Inhibitory CYP3A

Ivakaftor je citlivý substrát CYP3A. Súbežné podávanie s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo expozíciu ivakaftoru (meranú ako plocha pod krivkou [AUC]) 8,5-násobne a zvýšilo expozíciu M1 v menšej miere ako expozíciu ivakaftoru. Pre súbežné podávanie so silnými inhibítormi CYP3A, ako je ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycín a klaritromycín, sa odporúča zníženie dávky ivakaftoru (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.4).

Súbežné podávanie s flukonazolom, stredne silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo expozíciu ivakaftoru 3-násobne a zvýšilo expozíciu M1 v menšej miere ako expozíciu ivakaftoru. Pre pacientov užívajúcich súbežne stredne silné inhibítory CYP3A, ako je flukonazol, erytromycín a verapamil, sa odporúča zníženie dávky ivakaftoru (pozri tabuľku 2 v časti 4.2 a časť 4.4).

Súbežné podávanie ivakaftoru s grapefruitovým džúsom, ktorý obsahuje jednu alebo viac zložiek,

ktoré stredne silno inhibujú CYP3A, môže zvýšiť expozíciu ivakaftoru. Počas liečby ivakaftorom je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom, ktoré obsahujú grapefruit (pozri časť 4.2).

Potenciál ivakaftoru reagovať s transportérmi

In vitro štúdie preukázali, že ivakaftor nie je substrátom pre OATP1B1 ani OATP1B3. Ivakaftor a jeho metabolity sú *in vitro* substrátmi BCRP. Vzhľadom na jeho vysokú vnútornú priepustnosť a nízku pravdepodobnosť neporušeného vylúčenia, sa pri súbežnom podávaní inhibítorov BCRP nepredpokladá zmena expozície ivakaftoru a M1–IVA, pričom žiadne potenciálne zmeny v expozícii M6–IVA by nemali byť klinicky relevantné.

Ciprofloxacín

Súbežné podávanie ciprofloxacínu s ivakaftorom neovplyvňovalo expozíciu ivakaftoru. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania, ak je ivakaftor podávaný súbežne s ciprofloxacinom.

Lieky ovplyvňované ivakaftorom

Podanie ivakaftoru môže zvýšiť systémovú expozíciu liekov, ktoré sú citlivými substrátmi CYP2C9 a/alebo P-gp a/alebo CYP3A, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie.

Substráty CYP2C9

Ivakaftor môže inhibovať CYP2C9. Preto sa počas súbežného podávania ivakaftoru s warfarínom odporúča sledovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (*international normalised ratio*, INR). Ďalšie lieky, pri ktorých môže dôjsť k zvýšeniu expozície, zahŕňajú glimepirid a glipizid; tieto lieky sa majú používať s opatrnosťou.

Digoxín a iné substráty P-gp

Súbežné podávanie s digoxínom, citlivým substrátom P-gp, zvýšilo expozíciu digoxínu 1,3-násobne, čo zodpovedá slabšej inhibícii P-gp ivakaftorom. Podávanie ivakaftoru môže zvýšiť systémovú expozíciu liekov, ktoré sú citlivými substrátmi P-gp, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Pri súbežnom podávaní s digoxínom alebo inými substrátmi P-gp s úzkym terapeutickým indexom, ako sú cyklosporín, everolimus, sirolimus alebo takrolimus, sa má postupovať opatrne s primeraným sledovaním.

Substráty CYP3A

Súbežné podávanie s (perorálnym) midazolamom, citlivým substrátom CYP3A, zvýšilo expozíciu midazolamu 1,5-násobne, čo zodpovedá slabšej inhibícii CYP3A ivakaftorom. Pri súbežnom podávaní s ivakaftorom nie je potrebná žiadna úprava dávkovania substrátov CYP3A, ako sú midazolam, alprazolam, diazepam alebo triazolam.

Hormonálna antikoncepcia

Ivakaftor sa skúmal s perorálnymi kontraceptívami obsahujúcimi estrogén/progesterón a zistilo sa, že nemá žiadny významný vplyv na expozíciu perorálneho kontraceptíva. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnych kontraceptív.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití ivakaftoru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu ivakaftoru počas gravidity.

Dojčenie

Obmedzené údaje poukazujú na to, že sa ivakaftor vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu ivakaftorom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve ivakaftoru na fertilitu u ľudí. Ivakaftor mal vplyv na fertilitu u potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ivakaftor má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ivakaftor môže spôsobiť závraty (pozri časť 4.8) a preto pacienti, u ktorých sa objavili závraty, majú byť poučení, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ príznaky neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov vo veku 6 rokov alebo starších užívajúcich ivakaftor, sú bolesť hlavy (23,9 %), orofaryngálna bolesť (22,0 %), infekcie horných dýchacích ciest (22,0 %), kongescia nosa (20,2 %), bolesť brucha (15,6 %), nazofaryngitída (14,7 %), hnačka (12,8 %), závrat (9,2 %), vyrážka (12,8 %) a baktérie v spúte (12,8 %). Zvýšenie hladín transamináz nastalo u 12,8 % pacientov liečených ivakaftorom oproti 11,5 % pacientov liečených placebom.

U pacientov od 2 do menej ako 6 rokov boli najčastejšími nežiaducimi reakciami kongescia nosa (26,5 %), infekcie horných dýchacích ciest (23,5 %), zvýšenie hladín transamináz (14,7 %), vyrážka (11,8 %) a baktérie v spúte (11,8 %).

Závažné nežiaduce reakcie zahŕňali bolesť brucha (0,9 %) a zvýšenie hladín transamináz (1,8 %) u pacientov liečených ivakaftorom, zatiaľ čo závažné nežiaduce reakcie vyrážky boli hlásené u 1,5 % pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí boli liečení kombinovaným režimom ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované u ivakaftoru v monoterapii v klinických štúdiách (placebom kontrolované a nekontrolované štúdie), v ktorých bola dĺžka expozície ivakaftoru od 16 týždňov do 144 týždňov. Ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri liečbe ivakaftorom v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom a/alebo v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom sú tiež uvedené v tabuľke 4. Frekvencie nežiaducich reakcií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V každej frekvenčnej skupine sú nežiaduce účinky prezentované v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest	veľmi časté
	nazofaryngitída	veľmi časté
	chrípka†	časté
	rinitída	časté
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia†	časté
Psychické poruchy	depresia	neznáme
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	veľmi časté
	závraty	veľmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	bolesť ucha	časté
	neprijemný pocit v uchu	časté
	tinitus	časté
	hyperémia tympanickej membrány	časté
	vestibulárna porucha	časté
	kongescia ucha	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	orofaryngálna bolesť	veľmi časté
	kongescia nosa	veľmi časté
	abnormálne dýchanie†	časté
	výtok z nosa†	časté
	kongescia sínusov	časté
	faryngálny erytém	časté
	sipot†	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	veľmi časté
	hnačka	veľmi časté
	bolesť v hornej časti brucha†	časté
	flatulencia†	časté
	nausea*	časté
Poruchy pečene a žľových ciest	zvýšenie hladín transamináz	veľmi časté
	zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy†	veľmi časté
	zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy†	časté
	poškodenie pečene^	neznáme
	zvýšenie hladiny celkového bilirubínu^	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka	veľmi časté
	akné†	časté
	pruritus†	časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	hrčka v prsníku	časté
	zápal prsníka	menej časté
	gynekomastia	menej časté
	porucha bradavky	menej časté
	bolesť bradavky	menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	baktérie v spúte	veľmi časté
	zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi†	časté

	zvýšenie krvného tlaku [†]	menej časté
--	-------------------------------------	-------------

* Nežiaduca reakcia a frekvencia hlásená v klinických štúdiách s ivakaftorom v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom.

† Nežiaduca reakcia a frekvencia hlásená v klinických štúdiách s ivakaftorom v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

^ Poškodenie pečene (zvýšenie hladín ALT, AST a celkového bilirubínu) hlásené z údajov po uvedení lieku na trh pre ivakaftor v kombinácii s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom. Zahrnuté je aj zlyhanie pečene vedúce k transplantácii u pacienta s už existujúcou cirhózou a portálnou hypertenziou. Frekvencia sa nedá z dostupných údajov odhadnúť.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenia hladín transamináz

Počas 48 týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdií 770-102 a 770-103 s ivakaftorom v monoterapii u pacientov vo veku 6 rokov a starších bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 , > 5 alebo $> 3 \times \text{ULN}$ 3,7 %, 3,7 % a 8,3 % u pacientov liečených ivakaftorom a 1,0 %, 1,9 % a 8,7 % u pacientov liečených placebom, v uvedenom poradí. Dvaja pacienti, jeden na placebo a jeden na ivakaftore, natrvalo ukončili liečbu z dôvodu zvýšených hladín transamináz, v oboch prípadoch boli $> 8 \times \text{ULN}$. U žiadneho pacienta liečeného ivakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz $> 3 \times \text{ULN}$ súvisiace so zvýšeným celkovým bilirubínom $> 1,5 \times \text{ULN}$. U pacientov liečených ivakaftorom väčšina zvýšení hladín transamináz až do $5 \times \text{ULN}$ ustúpila bez prerušenia liečby. U väčšiny pacientov bolo podávanie ivakaftoru prerušené pri zvýšení hladín transamináz $> 5 \times \text{ULN}$. Vo všetkých prípadoch, pri ktorých bolo podávanie prerušené kvôli zvýšeným hladinám transamináz a následne obnovené, bolo možné dávkovanie ivakaftoru úspešne obnoviť (pozri časť 4.4).

Počas placebom kontrolovaných štúdií fázy 3 (až 24 týždňov) s tezakaftorom/ivakaftorom bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8 , > 5 alebo $> 3 \times \text{ULN}$ 0,2 %, 1,0 %, a 3,4 % u pacientov liečených tezakaftorom/ivakaftorom a 0,4 %, 1,0 % a 3,4 % u pacientov liečených placebom. Jeden pacient (0,2 %) liečený tezakaftorom/ivakaftorom a 2 pacienti (0,4 %) liečení placebom natrvalo ukončili liečbu z dôvodu zvýšených hladín transamináz. U žiadneho pacienta liečeného tezakaftorom/ivakaftorom nedošlo k zvýšeniu hladín transamináz $> 3 \times \text{ULN}$ spojenému so zvýšením hladiny bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$.

Počas 24-týždňovej placebom kontrolovanej štúdie fázy 3 s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom boli tieto hodnoty 1,5 %, 2,5 %, a 7,9 % u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 1,0 %, 1,5 % a 5,5 % u pacientov liečených placebom. Incidencia nežiaducich reakcií zvýšení transamináz bola 10,9 % u pacientov liečených ivakaftorom v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 4,0 % u pacientov liečených placebom.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady ukončenia liečby kvôli zvýšeným hladinám aminotransferáz (pozri časť 4.4).

Prípady vyrážky

V štúdií 445-102 bola incidencia prípadov vyrážky (napr. vyrážka, pruritická vyrážka) 10,9 % u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 6,5 % u pacientov liečených placebom. Prípady vyrážky boli vo všeobecnosti mierne až stredne závažné. Incidencia prípadov vyrážky podľa pohlavia pacientov bola 5,8 % u mužov a 16,3 % u žien u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 4,8 % u mužov a 8,3 % u žien u pacientov liečených placebom. U pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom bola incidencia prípadov vyrážky 20,5 % u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu a 13,6 % u žien, ktoré hormonálnu antikoncepciu neužívajú (pozri časť 4.4).

Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy

V štúdií 445-102 bola incidencia maximálnej hladiny kreatínfosfokinázy $> 5 \times \text{ULN}$ 10,4 % u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom a 5,0 % u pacientov liečených placebom. Pozorované zvýšenia hladiny kreatínfosfokinázy boli vo všeobecnosti prechodné a asymptomatické a v mnohých prípadoch pacienti predtým cvičili. Žiadny pacient liečený ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom neprerušil liečbu kvôli zvýšeniu hladiny kreatínfosfokinázy.

Zvýšený krvný tlak

V štúdií 445-102 bolo u pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom maximálne zvýšenie priemerného systolického krvného tlaku od východiskovej hodnoty 3,5 mmHg a diastolického krvného tlaku 1,9 mmHg (východisková hodnota: 113 mmHg systolický a 69 mmHg diastolický) a u pacientov liečených placebom to bolo 0,9 mmHg pre systolický krvný tlak a 0,5 mmHg pre diastolický krvný tlak (východisková hodnota: 114 mmHg systolický a 70 mmHg diastolický).

Podiel pacientov liečených ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom, ktorí mali systolický krvný tlak > 140 mmHg aspoň pri dvoch príležitostiach, bol 5,0 %, a podiel pacientov, ktorí mali diastolický krvný tlak > 90 mmHg aspoň pri dvoch príležitostiach, bol 3,0 %. V prípade pacientov liečených placebom to bolo 3,5 % pre systolický krvný tlak a 3,5 % pre diastolický krvný tlak.

Pediatrická populácia

Ivakaftor ako monoterapia

Bezpečnosť ivakaftoru ako monoterapie počas 24 týždňov sa hodnotila u 43 pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 24 mesiacov (7 z nich bolo mladších ako 4 mesiace), u 34 pacientov vo veku od 2 do menej ako 6 rokov, 61 pacientov vo veku od 6 do menej ako 12 rokov a u 94 pacientov vo veku od 12 do menej ako 18 rokov. Bezpečnostný profil ivakaftoru (ako monoterapie alebo v kombinovanom režime) je vo všeobecnosti konzistentný medzi pediatrickými pacientmi a je tiež konzistentný s dospelými pacientmi.

Incidencie elevácií transamináz (ALT alebo AST) pozorovaných v štúdiách 770-103, 770-111 a 770-110 (pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov), v štúdií 770-108 (pacienti vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov) a v štúdií 770-124 (pacienti vo veku od 1 mesiaca do menej ako 24 mesiacov) sú opísané v tabuľke 5. V placebom kontrolovaných štúdiách bola incidencia elevácií transamináz podobná u pacientov liečených ivakaftorom (15 %) a placebom (14,6 %). Maximálne zvýšenia hodnôt pečeňových funkčných testov boli vo všeobecnosti vyššie u pediatrických pacientov ako u starších pacientov. Vo všetkých populáciách sa maximálne zvýšenia hodnôt pečeňových funkcií vrátili na východiskové hodnoty po prerušení liečby a takmer vo všetkých prípadoch, kedy bolo podávanie prerušené kvôli zvýšeniu hladín transamináz a následne obnovené, bolo možné dávkovanie ivakaftoru úspešne obnoviť (pozri časť 4.4). Boli pozorované prípady naznačujúce pozitívny rechallenge (znova sa vyskytujúce zvýšenia hladín transamináz po opätovnom podaní ivakaftoru).

V štúdií 770-108 jeden pacient natrvalo ukončil liečbu ivakaftorom. V štúdií 770-124 mal 1 pacient vo veku 1 mesiac (14,3 %) v kohorte pacientov vo veku od 1 mesiaca do menej ako 4 mesiace hodnoty transamináz ALT $> 8 \times \text{ULN}$ a AST > 3 až $\leq 5 \times \text{ULN}$, čo viedlo k ukončeniu liečby ivakaftorom (opatrenia pri zvýšených hladinách transamináz pozri v časti 4.4).

Tabuľka 5: Elevácie transamináz u pacientov vo veku 1 mesiac až < 12 rokov liečených ivakaftorom v monoterapii

Veková skupina	n	% pacientov s $> 3 \times \text{ULN}$	% pacientov s $> 5 \times \text{ULN}$	% pacientov s $> 8 \times \text{ULN}$
6 rokov až < 12 rokov	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 roky až < 6 rokov	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)

12 mesiacov až < 24 mesiacov	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
1 mesiac až < 12 mesiacov	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom

Bezpečnosť tezakaftoru/ivakaftoru v kombinácii s ivakaftorom sa hodnotila u 124 pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov. Dávka 100 mg tezakaftoru/150 mg ivakaftoru a 150 mg ivakaftoru sa v klinických štúdiách u detí vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov s hmotnosťou 30 až < 40 kg neskúmala. Bezpečnostný profil je u detí a dospelých konzistentný a je tiež konzistentný s profilom u dospelých pacientov.

Počas 24-týždňovej nezaslepanej štúdie fázy 3 u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (štúdia 661-113 časť B, n = 70) bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) $> 8 \times \text{ULN}$ 1,4 %, $> 5 \times \text{ULN}$ 4,3 % a $> 3 \times \text{ULN}$ 10,0 %. U žiadneho pacienta liečeného tezakaftorom/ ivakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz $> 3 \times \text{ULN}$ spojené so zvýšením hladiny celkového bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$ a ani žiadnen pacient neukončil liečbu tezakaftorom/ ivakaftorom z dôvodu zvýšenia hladín transamináz. U jedného pacienta došlo k prerušeniu liečby kvôli zvýšeným hladinám transamináz, pričom liečba tezakaftorom/ivakaftorom sa následne úspešne obnovila (opatrenia pri zvýšených hladinách transamináz pozri v časti 4.4).

Ivakaftor v kombinovanom režime s ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom

Údaje o bezpečnosti ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru v kombinácii s ivakaftorom v štúdiách 445102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 a 445-124 sa hodnotili u 272 pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov. Bezpečnostný profil je u pediatrických a dospelých pacientov vo všeobecnosti konzistentný.

Počas štúdie 445-106 u pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 12 rokov bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) $> 8 \times \text{ULN}$ 0,0 %, $> 5 \times \text{ULN}$ 1,5 % a $> 3 \times \text{ULN}$ 10,6 %. U žiadneho pacienta liečeného ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz $> 3 \times \text{ULN}$ spojené so zvýšením hladiny celkového bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$ alebo prerušenie liečby z dôvodu zvýšenia hladín transamináz (pozri časť 4.4).

Počas štúdie 445-111 u pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) $> 8 \times \text{ULN}$ 1,3 %, $> 5 \times \text{ULN}$ 2,7 % a $> 3 \times \text{ULN}$ 8,0 %. U žiadneho pacienta liečeného ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom sa nevyskytlo zvýšenie hladín transamináz $> 3 \times \text{ULN}$ spojené so zvýšením hladiny celkového bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$ alebo prerušenie liečby z dôvodu zvýšenia hladín transamináz (pozri časť 4.4).

Vyrážka

Počas štúdie 445-111 u pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 6 rokov sa u 15 (20,0 %) pacientov vyskytol aspoň 1 prípad vyrážky, u 4 (9,8 %) dievčat a 11 (32,4 %) chlapcov.

Lentikulárna opacita

U jedného pacienta sa vyskytla nežiaduca udalosť vo forme lentikulárnej opacity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum na predávkovanie ivakaftorom. Liečba predávkovania pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania vitálnych funkcií, testov funkcie pečene a sledovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá respiračného systému, ATC kód: R07AX02

Mechanizmus účinku

Ivakaftor ako monoterapia

Ivakaftor je potenciátor proteínu CFTR, t. j. *in vitro* zvyšuje otváranie kanálu CFTR pre zlepšenie transportu chloridov pri určitých mutáciách vrátkovania (vymenovaných v časti 4.1) so zmenšenou pravdepodobnosťou otvárania kanálu v porovnaní s normálnym CFTR. Ivakaftor tiež zosilňoval pravdepodobnosť otvárania kanálu *R117H-CFTR*, ktorý má súčasne nízku pravdepodobnosť otvárania kanálu (vrátkovanie), aj zníženú amplitúdu kanálového toku (vodivosť). Mutácia *G970R* spôsobuje defektný zostrih exónov, ktorý má za následok malé alebo nulové množstvo proteínu CFTR na bunkovom povrchu; to môže vysvetliť pozorované výsledky u subjektov s touto mutáciou v štúdií 770-111 (pozri Farmakodynamické účinky a Klinická účinnosť a bezpečnosť).

In vitro reakcie pozorované v jednokanálových patch clamp experimentoch za použitia membránových náplastí z buniek hlodavcov s expresiou mutantných foriem CFTR nevyhnutne nekorešpondujú s *in vivo* farmakodynamickou odpoveďou (napr. chloridy v pote) alebo s klinickým prínosom. Presný mechanizmus, ktorý spôsobuje, že ivakaftor zosilňuje aktivitu otvárania normálnej a niektorej mutantnej formy CFTR v tomto systéme nebol úplne objasnený.

Farmakodynamické účinky

Ivakaftor ako monoterapia

V štúdiách 770-102 a 770-103 u pacientov s mutáciou *G551D* jednej alely génu *CFTR* ivakaftor vyvolal rýchle (15 dní), výrazné (priemerná zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni bola -48 mmol/l [95 % IS -51, -45] a -54 mmol/l [95 % IS -62, -47] v uvedenom poradí) a pretrvávajúce (počas 48 týždňov) zníženia koncentrácie chloridov v pote.

V časti 1 štúdie 770-111 u pacientov, ktorí mali mutáciu vrátkovania génu *CFTR* inú ako *G551D*, vyvolala liečba ivakaftorom rýchlu (15 dní) a výraznú priemernú zmenu chloridov v pote oproti východiskovej hodnote o -49 mmol/l (95 % IS -57, -41) do 8. týždňa liečby. Avšak u pacientov s mutáciou *G970R* génu *CFTR* priemerná (SD) absolútna zmena chloridov v pote v 8. týždni bola -6,25 (6,55) mmol/l. Podobné výsledky ako v časti 1 boli pozorované v časti 2 tejto štúdie. Na vyšetrení v 4. týždni (4 týždne po ukončení podávania ivakaftoru) sa priemerné hodnoty chloridov v pote v každej skupine blížili k hodnotám pred začiatkom liečby.

V štúdií 770-110 u pacientov vo veku 6 rokov a starších s CF a mutáciou *R117H* génu *CFTR* bol rozdiel v liečbe v priemernej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni -24 mmol/l (95 % IS -28, -20). V analýzach podskupín podľa veku bol u pacientov vo veku 18 rokov alebo starších rozdiel v liečbe -21,87 mmol/l (95 % IS: -26,46; -17,28) a u pacientov vo veku 6 až 11 rokov -27,63 mmol/l (95 % IS: -37,16; -18,10). Do tejto štúdie boli zaradení dvaja pacienti vo veku 12 až 17 rokov.

Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom

V štúdií 661-106 (pacienti homozygotní pre mutáciu *F508del*) bol rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom

v kombinácii s tezakaftorom/ivakaftorom a placebom v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote oproti východiskovej hodnote v 24. týždni -10,1 mmol/l (95 % IS: -11,4; -8,8).

V štúdií 661-108 (pacienti heterozygotní pre mutáciu *F508del* a druhú mutáciu spojenú s reziduálnou aktivitou CFTR) bol rozdiel v liečbe v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote oproti východiskovej hodnote v 8. týždni -9,5 mmol/l (95 % IS: -11,7; -7,3) medzi tezakaftorom/ivakaftorom v kombinácii s ivakaftorom a placebom, a -4,5 mmol/l (95 % IS: -6,7; -2,3) medzi ivakaftorom a placebom.

V štúdií 661-115 (pacienti vo veku 6 až menej ako 12 rokov, ktorí boli homozygotní alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a druhej mutácie spojenej s reziduálnou aktivitou CFTR) bola v rámci liečby v skupine s tezakaftorom/ivakaftorom v 8. týždni priemerná absolútna zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty -12,3 mmol/l (95 % IS: -15,3; -9,3).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ivakaftor ako monoterapia

Štúdie 770-102 a 770-103: štúdie u pacientov s CF s mutáciou vrátkovania G551D

Účinnosť ivakaftoru sa hodnotila v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, multicentrických štúdiách fázy 3 s klinicky stabilnými pacientmi s CF, ktorí mali mutáciu *G551D* génu *CFTR* na minimálne jednej alele a mali predpokladaný $FEV_1 \geq 40$ %.

Pacienti v oboch štúdiách boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali buď 150 mg ivakaftoru alebo placebo každých 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuky počas 48 týždňov okrem svojich predpísaných terapií CF (napr. tobramycín, dornáza alfa). Používanie inhalačného hypertonického chloridu sodného nebolo povolené.

Štúdia 770-102 hodnotila 161 pacientov vo veku 12 rokov alebo starších; 122 (75,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* druhej alely. Na začiatku štúdie užívali pacienti v placebovej skupine niektoré lieky s vyššou frekvenciou ako v skupine s ivakaftorom. Tieto lieky zahŕňali dornázu alfa (73,1 % oproti 65,1 %), salbutamol (53,8 % oproti 42,2 %), tobramycín (44,9 % oproti 33,7 %) a salmeterol/flutikazón (41,0 % oproti 27,7 %). Na začiatku bol priemerný predpokladaný FEV_1 63,6 % (rozmedzie: 31,6 % až 98,2 %) a priemerný vek 26 rokov (rozmedzie: 12 až 53 rokov).

Štúdia 770-103 hodnotila 52 pacientov vo veku 6 až 11 rokov v čase skríningu; priemerná (SD) telesná hmotnosť bola 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* druhej alely. Na začiatku bol priemerný predpokladaný FEV_1 84,2 % (rozmedzie: 44,0 % až 133,8 %) a priemerný vek 9 rokov (rozmedzie: 6 až 12 rokov); 8 (30,8 %) pacientov v placebovej skupine a 4 (15,4 %) pacienti v skupine s ivakaftorom mali FEV_1 menej ako 70 % predpokladanej východiskovej hodnoty.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v obidvoch štúdiách bola priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni liečby v percentách.

Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách bol 10,6 percentuálnych bodov (8,6; 12,6) v štúdií 770-102 a 12,5 percentuálnych bodov (6,6; 18,3) v štúdií 770-103. Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej relatívnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV_1 od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách bol 17,1 % (13,9; 20,2) v štúdií 770-102 a 15,8 % (8,4; 23,2) v štúdií 770-103. Priemerná zmena FEV_1 (l) od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni bola 0,37 l v skupine s ivakaftorom a 0,01 l v placebovej skupine v štúdií 770-102 a 0,30 l v skupine s ivakaftorom a 0,07 l v placebovej skupine v štúdií 770-103. V oboch štúdiách mali zlepšenia FEV_1 rýchly nástup (15 dní) a pretrvávali počas 48 týždňov.

Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS)

predpokladaného FEV₁ od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách u pacientov vo veku 12 až 17 rokov v štúdiu 770-102 bol 11,9 percentuálnych bodov (5,9; 17,9). Rozdiel v liečbe medzi ivakaftorom a placebom čo sa týka priemernej absolútnej zmeny (95 % IS) predpokladaného FEV₁ od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách u pacientov s východiskovou predpokladanou hodnotou FEV₁ väčšou ako 90 % bol 6,9 percentuálnych bodov (-3,8; 17,6) v štúdiu 770-103.

Výsledky klinicky významných sekundárnych koncových ukazovateľov sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Účinok ivakaftoru na iné koncové ukazovatele účinnosti v štúdiách 770-102 a 770-103

	Štúdia 770-102		Štúdia 770-103	
Koncový ukazovateľ	Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	P hodnota	Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	P hodnota
Priemerná absolútna zmena v skóre CFQ-R^b respiračnej domény oproti východiskovej hodnote (body)^c				
do 24. týždňa	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
do 48. týždňa	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relatívne riziko pľúcnej exacerbácie				
do 24. týždňa	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
do 48. týždňa	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Priemerná absolútna zmena telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote (kg)				
v 24. týždni	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
v 48. týždni	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Priemerná absolútna zmena BMI oproti východiskovej hodnote (kg/m²)				
v 24. týždni	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
v 48. týždni	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v z-skóre				
z-skóre hmotnosti vzhľadom na vek v 48. týždni ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
z-skóre BMI vzhľadom na vek v 48. týždni ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

IS: interval spoľahlivosti; NA: neanalyzovateľné z dôvodu nízkej incidence príhod

a Rozdiel v liečbe = účinok ivakaftoru – účinok placeba

b CFQ-R: Revidovaný dotazník cystickej fibrózy je meradlo kvality života súvisiacej so zdravím pre CF, špecifický pre ochorenie

c Údaje štúdie 770-102 boli združené z CFO-R pre dospelých/dospievajúcich a CFO-R pre deti vo veku 12 až 13 rokov; údaje štúdie 770-103 boli získané z CFO-R pre deti vo veku 6 až 11 rokov.

d Pomer rizík do prvej pľúcnej exacerbácie

e U osôb vo veku do 20 rokov (CDC rastové grafy)

Štúdia 770-111: štúdia u pacientov s CF s mutáciami vrátkovania inými ako G551D

Štúdia 770-111 bola dvojdielna, randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná, skrížená štúdia (časť 1) fázy 3, nasledovaná 16-týždňovým, otvoreným predĺžením (časť 2) na posúdenie účinnosti a bezpečnosti ivakaftoru u pacientov s CF vo veku 6 rokov a starších, ktorí majú mutáciu G970R alebo mutáciu vrátkovania génu CFTR inú ako G551D (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P alebo G1349D).

V časti 1 boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie buď 150 mg ivakaftoru alebo placebo každých 12 hodín spolu s jedlom obsahujúcim tuk 8 týždňov navyše k ich predpísanej terapii CF a prešli na ďalšiu liečbu ďalších 8 týždňov po 4-8 týždňoch obdobia bez lieku. Použitie inhalačného hypertonického soľného roztoku nebolo povolené. V časti 2 všetci pacienti dostávali ivakaftor ako je uvedené v časti 1, počas ďalších 16 týždňov. Trvanie nepretržitej liečby ivakaftorom bolo 24 týždňov u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie časti 1 placebo/ivakaftor a 16 týždňov u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie časti 1 ivakaftor/placebo.

Bolo zaradených tridsaťdeväť pacientov (priemerný vek 23 rokov) s východiskovou hodnotou predpokladaného $FEV_1 \geq 40\%$ (priemerný predpokladaný FEV_1 78 % [rozmedzie: 43 % až 119 %]). 62 % z nich (24/39) nieslo mutáciu *F508del* génu *CFTR* v druhej alele. Do časti 2 pokračovalo celkom 36 pacientov (18 na každú liečebnú sekvenciu).

V časti 1 štúdie 770-111 bolo priemerné percento predpokladaného FEV_1 na začiatku liečby u pacientov liečených placebom 79,3 %, kým u pacientov liečených ivakaftorom bola táto hodnota 76,4 %. Priemerné celkové po-východiskové hodnoty boli 76,0 % resp. 83,7 %. Priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV_1 (primárny koncový ukazovateľ) od východiskovej hodnoty do 8. týždňa v percentách bola 7,5 % v období ivakaftoru a -3,2 % v období placeba. Zistený rozdiel liečby (95 % IS) medzi ivakaftorom a placebom bol 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Vplyv ivakaftoru na celkovú populáciu štúdie 770-111 (vrátane sekundárnych koncových ukazovateľov absolútnej zmeny v BMI v 8. týždni liečby a absolútnej zmeny skóre respiračnej domény CFQ-R do 8. týždňa liečby) a individuálnej mutácie (absolútna zmena chloridov v pote a v percentách predpokladaného FEV_1 v 8. týždni) je uvedený v tabuľke 7. Na základe klinickej (percento predpokladaného FEV_1) a farmakodynamickej (chloridy v pote) odpovede na ivakaftor účinnosť u pacientov s mutáciou *G970R* nemohla byť stanovená.

Tabuľka 7: Vplyv ivakaftoru na premenné účinnosti v celkovej populácii a pre špecifické mutácie *CFTR*

Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV_1		BMI (kg/m ²)	CFQ- R skóre respiračnej domény (body)
do 8. týždňa		v 8. týždni	do 8. týždňa
Všetci pacienti (N = 39) Výsledky uvedené ako priemerná (95 % IS) zmena oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených ivakaftorom vs. liečených placebom:			
10,7 (7,3; 14,1)		0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Pacienti zoskupení podľa typov mutácie (n) Výsledky uvedené ako priemerná (minimálna, maximálna) zmena oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených ivakaftorom v 8. týždni*:			
Mutácia (n)	Absolútna zmena chloridov v pote (mmol/l)		Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV_1 (percentuálne body)
	v 8. týždni		v 8. týždni

<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)

* Štatistické testovanie nebolo vykonané z dôvodu malého počtu jednotlivých mutácií.

† Odráža výsledky od jediného pacienta s mutáciou *G551S* s údajmi v 8. týždni.

†† n = 3 pre analýzu absolútnej zmeny chloridov v pote

Spôsobuje defektný zostrih exónov, ktorý má za následok malé alebo nulové množstvo proteínu CFTR na bunkovom povrchu.

V časti 2 štúdie 770-111, priemer (SD) absolútnej zmeny v percentách predpokladaného FEV₁ po 16 týždňoch (u pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie ivakaftor/placebo v časti 1) kontinuálnej liečby ivakaftorom bol 10,4 % (13,2 %). Na nasledujúcom vyšetrení, 4 týždne po skončení podávania ivakaftoru, stredná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ z časti 2 v 16. týždni bola 5,9 % (9,4 %). U pacientov randomizovaných do liečebnej sekvencie placebo/ivakaftor v časti 1 došlo k ďalšej zmene priemeru (SD) v percentách 3,3 % (9,9 %) predpokladaného FEV₁ po ďalších 16 týždňoch liečby ivakaftorom. Na nasledujúcom vyšetrení, 4 týždne po skončení podávania ivakaftoru, stredná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ z časti 2 v 16. týždni bola -7,4 % (5,5 %).

Štúdia 770-104: štúdia u pacientov s CF s mutáciou *F508del* génu *CFTR*

Štúdia 770-104 (časť A) bola 16-týždňová, 4:1 randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy 2 s paralelnou skupinou s ivakaftorom (150 mg každých 12 hodín) u 140 pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších, ktorí boli homozygotní pre mutáciu *F508del* génu *CFTR* a ktorí mali predpokladaný FEV₁ ≥ 40 %.

Priemerná absolútna zmena predpokladaného FEV₁ (primárny koncový ukazovateľ účinnosti) od východiskovej hodnoty po 16. týždeň v percentách bola 1,5 percentuálnych bodov v skupine s ivakaftorom a -0,2 percentuálnych bodov v placebovej skupine. Odhadovaný rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo bol 1,7 percentuálnych bodov (95 % IS: -0,6; 4,1); tento rozdiel nebol štatisticky významný (*P* = 0,15).

Štúdia 770-105: otvorené predĺženie štúdie

V štúdii 770-105 sa pacienti, ktorí riadne ukončili liečbu v štúdiách 770-102 a 770-103 placebom, nastavili na liečbu ivakaftorom, zatiaľ čo pacienti liečení v štúdii ivakaftorom pokračovali v tejto liečbe počas minimálne 96 týždňov, t.j. dĺžka liečby ivakaftorom bola najmenej 96 týždňov u pacientov v skupine placebo/ivakaftor a najmenej 144 týždňov u pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor.

Stoštyridsaťštyri (144) pacientov zo štúdie 770-102 bolo zaradených do štúdie 770-105, 67 do skupiny placebo/ivakaftor a 77 do skupiny ivakaftor/ivakaftor. Štyridsaťosem (48) pacientov zo štúdie 770-103 bolo zaradených do štúdie 770-105, 22 do skupiny placebo/ivakaftor a 26 do skupiny ivakaftor/ivakaftor.

Tabuľka 8 ukazuje výsledok priemernej (SD) absolútnej zmeny v percentách predpokladaného FEV₁ pre obe skupiny pacientov. Pre pacientov v skupine placebo/ivakaftor je východiskové percento predpokladaného FEV₁ ako v štúdii 770-105, kým pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor je východisková hodnota ako v štúdii 770-102 a 770-103.

Tabuľka 8: Vplyv ivakaftoru na predpokladanú hodnotu FEV₁ vyjadrenú v percentách v štúdiu 770-105

Pôvodná štúdia a liečebná skupina	Dĺžka liečby ivakaftorom (týždne)	Absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV ₁ (percentuálne body) od východiskovej hodnoty	
		N	Priemerná (SD)
Štúdia 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)
Štúdia 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)

* Liečba uskutočnená počas fázy 3 zaslepenej kontrolovanej 48-týždňovej štúdie.

[†] Zmena oproti východiskovej hodnote predchádzajúcej štúdie po 48 týždňoch liečby placebom.

Keď je priemerná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ porovnávaná s východiskovou hodnotou zo štúdie 770-105 pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor (n = 72) zaradených zo štúdie 770-102, priemerná (SD) absolútna zmena v percentách predpokladaného FEV₁ bola 0,0 % (9,05), kým pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor (n = 25) zaradených zo štúdie 770-103 bola táto hodnota 0,6 % (9,1). To poukazuje na to, že pacienti v skupine ivakaftor/ivakaftor si udržali zlepšenie pozorované v 48. týždni počiatkovej štúdie (0. deň až 48. týždeň) v percentách predpokladaného FEV₁ až do 144. týždňa. K žiadnemu ďalšiemu zlepšeniu v štúdiu 770-105 nedošlo (počas 48. týždňa až 144. týždňa).

Pre pacientov v skupine placebo/ivakaftor zo štúdie 770-102, bola ročná miera pľúcnej exacerbácie vyššia v počiatkovej štúdiu, kedy pacienti užívali placebo (1,34 prípadov/rok) ako počas následnej štúdie 770-105, kedy boli pacienti prestavení na ivakaftor (0,48 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa, a 0,67 prípadov/rok počas 48. až 96. týždňa). Pre pacientov v skupine ivakaftor/ivakaftor zo štúdie 770-102, bola ročná miera pľúcnej exacerbácie 0,57 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa, kedy pacienti užívali ivakaftor. Keď boli pacienti zaradení do štúdie 770-105, ročná miera pľúcnej exacerbácie bola 0,91 prípadov/rok počas 1. dňa až 48. týždňa a 0,77 prípadov/rok počas 48. až 96. týždňa.

Pre pacientov zaradených zo štúdie 770-103 bol počet prípadov celkovo nízky.

Štúdia 770-110: štúdia u pacientov s CF s mutáciou R117H génu CFTR

V štúdiu 770-110 sa hodnotilo 69 pacientov vo veku 6 rokov alebo starších; 53 (76,8 %) pacientov malo mutáciu *F508del* na druhej alele. Potvrdené poly-T varianty *R117H* boli *5T* u 38 pacientov a *7T* u 16 pacientov. Východiskový priemerný predpokladaný FEV₁ bol 73 % (rozsah: 32,5 % až 105,5 %) a priemerný vek bol 31 rokov (rozsah: 6 až 68 rokov). Priemerná absolútna zmena od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percentách predpokladaného FEV₁ (primárny koncový ukazovateľ účinnosti) bol 2,57 percentuálnych bodov v skupine s ivakaftorom a 0,46 percentuálnych bodov v placebovej skupine. Odhadovaný rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo bol 2,1 percentuálnych bodov (95 % IS: -1,1; 5,4).

Vopred plánovaná analýza podskupín sa uskutočnila u pacientov vo veku 18 rokov a starších (26 pacientov na placebo a 24 pacientov na ivakaftore). Liečba ivakaftorom mala za následok priemernú

absolútnu zmenu v percentách predpokladaného FEV₁, od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni 4,5 percentuálneho bodu v skupine na ivakaftore oproti -0,46 percentuálneho bodu v placebovej skupine. Odhadovaný rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo bol 5,0 percentuálnych bodov (95 % IS: 1,1; 8,8).

V analýze podskupín u pacientov s potvrdeným genetickým variantom *R117H-5T* bol rozdiel v priemernej absolútnej zmene od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni v percente predpokladaného FEV₁ medzi ivakaftorom a placebo 5,3 % (95 % IS 1,3; 9,3). U pacientov s potvrdeným genetickým variantom *R117H-7T* bol rozdiel v liečbe pre ivakaftor oproti placebo 0,2 % (95 % IS: -8,1; 8,5).

Čo sa týka premenných sekundárnej účinnosti, nepozorovali sa žiadne rozdiely v liečbe pri ivakaftore oproti placebo v absolútnej zmene BMI od východiskovej hodnoty po hodnotu v 24. týždni liečby alebo v čase do prvej pľúcnej exacerbácie. Rozdiely v liečbe sa pozorovali v absolútnej zmene v skóre CFQ-R respiračnej domény v 24. týždni liečby (rozdiel v liečbe ivakaftoru oproti placebo bol 8,4 [95 % IS: 2,2; 14,6] bodov) a v priemernej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty (pozri Farmakodynamické účinky).

Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom

Účinnosť a bezpečnosť ivakaftoru v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom u pacientov s CF vo veku 12 rokov a starších bola hodnotená v dvoch klinických štúdiách; 24-týždňovej, randomizovanej, dvojito- zaslepenej, placebo kontrolovanej klinickej štúdií s 504 pacientmi, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* (štúdia 661-106); a randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebo kontrolovanej a ivakaftorom kontrolovanej, 8-týždňovej skríženej štúdií rozdelených na 2 obdobia a 3 liečby s 244 pacientmi, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a niesli druhú mutáciu spojenú s reziduálnou aktivitou CFTR (štúdia 661-108). Dlhodobá bezpečnosť a účinnosť kombinovaného režimu sa tiež hodnotila v oboch populáciách pacientov v otvorenom, pokračovacom, dlhodobom predĺžení štúdie trvajúcom 96 týždňov (štúdia 661-110). Ďalšie údaje nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku tezakaftor/ivakaftor.

Pediatrická populácia

Ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov vo veku 6 až menej ako 12 rokov (priemerný vek 8,6 roka) sa hodnotili v 8-týždňovom, v dvojito zaslepenom klinickom skúšaní fázy 3 (štúdia 661-115) so 67 pacientmi, ktorí boli randomizovaní v pomere 4:1 na ivakaftor v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo do zaslepenej skupiny. Štyridsaťdva pacientov boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* (F/F) a 12 boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a druhej mutácie spojenej s reziduálnou aktivitou CFTR (F/RF). Pacienti boli spôsobilí vstúpiť do otvorenej, pokračovacej štúdie v trvaní 96 týždňov (časť A štúdie 661-116). Dodatočné údaje pozri v Súhrne charakteristických vlastností lieku tezakaftor/ivakaftor.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim ivakaftor v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s cystickou fibrózou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ivakaftoru je podobná u zdravých dospelých dobrovoľníkov a u pacientov s CF. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 150 mg zdravým dobrovoľníkom po jedle boli priemerné hodnoty ($\pm$ SD) AUC a C_{max} 10,60 (5,26) μ g.h/ml a 0,768 (0,233) μ g/ml v uvedenom poradí. Po podaní dávky každých 12 hodín sa plazmatické koncentrácie ivakaftoru v rovnovážnom stave dosiahli na 3. až 5. deň s pomerom akumulácie pohybujúcim sa od 2,2 do 2,9.

Absorpcia

Po viacnásobnom podaní perorálnej dávky ivakaftoru sa expozícia ivakaftoru zvyčajne zvýšila s dávkou od 25 mg každých 12 hodín do 450 mg každých 12 hodín. Pri podávaní s jedlom obsahujúcim tuky sa expozícia ivakaftoru zvýšila približne 2,5- až 4-násobne. Pri súbežnom podávaní s tezakaftorom a elexakaftorom bol vzostup AUC podobný (približne 3-násobne a 2,5- až 4-násobne, v uvedenom poradí). Preto sa má ivakaftor podávať v monoterapii alebo v kombinovanom režime s tezakaftorom/ivakaftorom alebo ivakaftorom/tezakaftorom/elexakaftorom podávať s jedlom obsahujúcim tuky. Medián (rozmedzie) t_{max} je približne 4,0 (3,0; 6,0) hodiny po podaní po jedle.

Distribúcia

Približne 99 % ivakaftoru sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na alfa 1-kyslý glykoproteín a albumín. Ivakaftor sa neviaže na ľudské červené krvinky. Po perorálnom podaní ivakaftoru 150 mg každých 12 hodín počas 7 dní zdravým dobrovoľníkom po jedle bol priemerný ($\pm$ SD) zdánlivý distribučný objem 353 l (122).

Biotransformácia

Ivakaftor sa u ľudí extenzívne metabolizuje. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačujú, že ivakaftor je metabolizovaný predovšetkým prostredníctvom CYP3A. M1 a M6 sú dva hlavné metabolity ivakaftoru u ľudí. M1 má približne jednu šestinu z účinku ivakaftoru a považuje sa za farmakologicky aktívny. M6 má menej ako jednu päťdesiatinu z účinku ivakaftoru a nepovažuje sa za farmakologicky aktívny.

Vplyv heterozygotného genotypu CYP3A4*22 na expozície ivakaftoru, tezakaftoru, a elexakaftoru je konzistentný s vplyvom súbežného podávania slabých inhibítorov CYP3A4, čo nie je klinicky významné. Úprava dávky ivakaftoru, tezakaftoru, a elexakaftoru sa nepokladá za potrebnú. U pacientov s homozygotným genotypom CYP3A4*22 sa predpokladá, že vplyv bude silnejší. Avšak, pre týchto pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Eliminácia

Po perorálnom podaní u zdravých dobrovoľníkov sa väčšina ivakaftoru (87,8 %) eliminovala v stolici po metabolickej premene. Hlavné metabolity M1 a M6 tvoria približne 65 % celkovej dávky eliminovanej 22 % ako M1 a 43 % ako M6. Ivakaftor sa vylučuje v malom množstve močom v nezmenenej forme. Zdanlivý terminálny polčas je približne 12 hodín po jednorazovej dávke podanej po jedle. Zdanlivý klírens (CL/F) ivakaftoru bol podobný u zdravých jedincov a u pacientov s CF. Priemerná hodnota ($\pm$ SD) CL/F pre jednorazovú dávku 150 mg bola 17,3 (8,4) l/h u zdravých jedincov.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ivakaftoru je zvyčajne lineárna pokiaľ ide o čas alebo dávku pohybujúcu sa od 25 mg do 250 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej dávke 150 mg ivakaftoru dospelé osoby so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 až 9) mali podobné C_{max} ivakaftoru (priemer [$\pm$ SD] 0,735 [0,331] μ g/ml), avšak približne 2-násobné zvýšenie $AUC_{0-\infty}$ ivakaftoru (priemer [$\pm$ SD] 16,80 [6,14] μ g·h/ml) v porovnaní so zdravými demograficky zodpovedajúcimi jedincami. Simulácie predpokladanej expozície ivakaftoru v rovnovážnom stave preukázali, že pri znížení dávky zo 150 mg každých 12 hodín na 150 mg jedenkrát denne sú hodnoty C_{min} v rovnovážnom stave u dospelých so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene porovnateľné ako u dospelých bez poruchy funkcie pečene pri dávke 150 mg každých 12 hodín.

U jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 až 9) sa AUC ivakaftoru zvýšila približne o 50 % po opakovanom podávaní trvajúcom 10 dní buď tezakaftoru a ivakaftoru alebo ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru.

Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre 10 až 15) na farmakokinetiku ivakaftoru sa neskúmal. Rozsah zvýšenia expozície u týchto pacientov nie je známy, ale predpokladá sa, že je väčší ako bol pozorovaný u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

Pokyny na vhodné použitie a úpravu dávky pozri v tabuľke 3 v časti 4.2.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili farmakokinetické štúdie s ivakaftorom. Vo farmakokinetickej štúdii u ľudí s ivakaftorom v monoterapii sa zistila minimálna eliminácia ivakaftoru a jeho metabolitov v moči (len 6,6 % celkovej rádioaktivity sa vylúčilo v moči). Ivakaftor sa len v zanedbateľnom množstve vylučoval močom v nezmenenej forme (menej ako 0,01 % po jednorazovej perorálnej dávke 500 mg).

V prípade miernej a stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky. Opatrnosť sa odporúča pri podávaní ivakaftoru pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menší alebo rovný 30 ml/min) alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Rasa

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemala rasa klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ivakaftoru u pacientov europoidnej rasy (n = 379) a pacientov iných rás (n = 29).

Pohlavie

Farmakokinetické parametre ivakaftoru sú podobné u mužov a žien.

Starší pacienti

Klinické štúdie ivakaftoru nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších, aby stanovili, či farmakokinetické parametre sú alebo nie sú podobné ako u mladších dospelých.

Farmakokinetické parametre ivakaftoru v kombinácii s tezakaftorom u starších pacientov (65-72 rokov) sú porovnateľné s parametrami u mladších dospelých.

Pediatrická populácia

Predpovedaná expozícia ivakaftoru založená na pozorovaných koncentráciách ivakaftoru vo fáze 2 a 3 štúdií, ako je stanovené pomocou kompartmentovej analýzy, je prezentovaná podľa vekových skupín v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Priemerná (SD) expozícia ivakaftoru podľa vekových skupín

Veková skupina	Dávka	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (µg·h/ml)
1 mesiac až menej ako 2 mesiace (≥ 3 kg)*	13,4 mg každých 24 h	0,300 (0,221) †	5,84 (2,98) †
2 mesiace až menej ako 4 mesiace (≥ 3 kg)*	13,4 mg každých 12 h	0,406 (0,266) †	6,45 (3,43) †

4 mesiace až menej ako 6 mesiacov (≥ 5 kg)*	25 mg každých 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov (≥ 5 kg až < 7 kg)†	25 mg každých 12 h	0,336	5,41
6 mesiacov až menej ako 12 mesiacov (7 kg až < 14 kg)	50 mg každých 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov (7 kg až < 14 kg)	50 mg každých 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 mesiacov až menej ako 24 mesiacov (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2 až 5 rokov (< 14 kg)	50 mg každých 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2 až 5 rokov (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6 až 11 rokov§ (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg každých 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6 až 11 rokov§ (≥ 25 kg)	150 mg každých 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12 až 17 rokov	150 mg každých 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Dospelí (≥ 18 rokov)	150 mg každých 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Pacienti vo veku 1 mesiac až menej ako 6 mesiacov mali gestačný vek ≥ 37 týždňov.

† Expozície pre vek 1 mesiac až menej ako 4 mesiace boli predikované na základe simulácií z FK modelov založených na fyziológii zahŕňajúcich údaje z danej vekovej skupiny.

‡ Hodnoty vychádzajú z údajov od jedného pacienta; smerodajná odchýlka sa neuvádza.

§ Expozície u 6- až 11-ročných boli predikované na základe simulácií z populačných FK modelov s použitím údajov získaných od tejto vekovej skupiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Gravidita a fertilita

Ivakaftor bol spojený s miernym znížením hmotnosti semenných včkov, poklesom celkového indexu fertility a množstva gravidít u samíc spárených s liečenými samcami, a významným znížením počtu žltých teliesok a implantačných miest s následným znížením priemernej veľkosti vrhu a priemerného počtu životaschopných embryí na vrh u liečených samíc. Hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No-Observed-Adverse-Effect-Level*, NOAEL) na zistenie fertility poskytuje úroveň expozície zodpovedajúcu približne 4-násobku systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podávaní vo forme ivakaftoru v monoterapii u dospelých ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD). U gravidných samíc potkanov a králikov sa pozoroval placentárny prenos ivakaftoru.

Peri- a postnatálny vývoj

Ivakaftor znížil indexy prežitia a laktácie, a spôsobil zníženie telesnej hmotnosti mláďat. NOAEL pre životaschopnosť a rast potomstva poskytuje úroveň expozície zodpovedajúcu približne 3-násobku systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podávaní vo forme ivakaftoru v monoterapii u dospelých ľudí pri MRHD.

Štúdie na mláďatách

Prípady katarakty boli pozorované u mláďat potkanov dávkovaných od 7. do 35. postnatálneho dňa pri hladinách expozície ivakaftoru zodpovedajúcich 0,22-násobku MRHD na základe systémovej

expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podávaní vo forme ivakaftoru v monoterapii. Toto zistenie nebolo pozorované u plodov pochádzajúcich od potkaních samíc liečených ivakaftorom v 7. až 17. deň gestácie, u potkaních mláďat exponovaných ivakaftoru požitím mlieka až do 20. postnatálneho dňa, u 7 týždňov starých potkanov ani u 3,5-5 mesiacov starých psov liečených ivakaftorom. Potenciálny význam týchto zistení u ľudí nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hypromelóza, acetát-sukcinát

laurylsíran sodný (E487)

mikrokryštalická celulóza, silicifikovaná

(skladá sa z mikrokryštalickej celulózy a koloidného, bezvodého oxidu kremičitého)

manitol (E421)

kroskarmelóza, sodná soľ

stearát horečnatý

Filmový obal

polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný (E1203)

uhličitan vápenatý (E170)

makrogol 3350 (E1521)

mastenec (E553b)

indigokarmín, hliníkový lak (E132)

karnaubský vosk, prášok

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistrové balenia: 3 roky.

Fľaša: 30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- OPA/hliník/PVC/hliníkové blistre alebo priehľadné PVC/PCTFE(Aclar)/hliníkové blistre
- Polyetylénové (HDPE) fľaše

Dostupné sú nasledovné veľkosti balenia:

Blistrové balenia obsahujúce 7, 14, 28, 56 & 98 filmom obalených tabliet.

Blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 14 x1, 28 x1, 56 x1 & 98 x1 filmom obalenú tabletu.

Fľaše obsahujúce 56 & 60 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0341/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026