

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ivakaftor Teva 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 150 mg ivakaftoru.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 173,6 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Modrá, oválná potahovaná tableta (16,7 mm x 8,5 mm), s vyraženým „TV“ na jedné straně a „L15“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tablety přípravku Ivakaftor Teva jsou indikovány:

- V monoterapii k léčbě dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let a s tělesnou hmotností 25 kg nebo větší s cystickou fibrózou (CF), kteří mají mutaci *R117H* v genu *CFTR* nebo jednu z následujících mutací ovlivňujících otevírání kanálu (třídy III) v genu pro transmembránový regulátor vodivosti (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*): *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N nebo S549R* (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Ivakaftor Teva mají předepisovat pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou cystické fibrózy. Pokud je genotyp pacienta neznámý, je nutné před zahájením léčby použít přesnou a validovanou metodu genotypování, aby bylo možné potvrdit přítomnost indikované mutace v genu *CFTR* (viz bod 4.1). Fáze poly-T varianty spojená s mutací *R117H* má být stanovena v souladu s místními klinickými doporučeními.

Dávkování

Dospělým, dospívajícím a dětem ve věku od 6 let mají být podávány dávky dle tabulky 1.

Tabulka 1: Doporučené dávkování

Věk / tělesná hmotnost	Ranní dávka	Večerní dávka
Ivakaftor v monoterapii		
Od 6 let, ≥ 25 kg	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru

Ranní a večerní dávky mají být podávány v časových intervalech přibližně 12 hodin spolu s jídlem s obsahem tuků (viz Způsob podání).

Vynechaná dávka

Pokud od vynechané ranní nebo večerní dávky uplynulo 6 hodin nebo méně, doporučí se pacientovi vynechanou dávku užít co nejdříve, a další dávku pak užít podle pravidelného schématu. Pokud od doby, kdy pacient dávku obvykle užívá, uplynulo více než 6 hodin, pacientovi se doporučí počkat a užít až následující dávku.

Souběžné podávání inhibitorů CYP3A

Při souběžném podávání se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A má být dávka ivakaftoru upravena, jak je uvedeno v tabulce 2. Dávkovací intervaly mají být upraveny v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti (viz body 4.4 a 4.5).

Tabulka 2: Doporučené dávkování při souběžném použití se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A

Věk / tělesná hmotnost	Středně silné inhibitory CYP3A	Silné inhibitory CYP3A
Ivakaftor v monoterapii		
Od 6 let, ≥ 25 kg	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru jednou denně ráno. Bez večerní dávky ivakaftoru.	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru dvakrát týdně ráno, s odstupem přibližně 3 až 4 dní. Bez večerní dávky ivakaftoru.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Pro starší pacienty léčené ivakaftorem podávaným v monoterapii jsou dostupné velmi omezené údaje. V této skupině pacientů nejsou nutné žádné úpravy dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Doporučuje se postupovat s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) nebo v konečném stadiu renálního onemocnění (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třídy A podle Childa a Pugh) není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa a Pugh) nebo s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa a Pugh) má být dávka ivakaftoru upravena, jak je uvedeno v tabulce 3 (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Tabulka 3: Doporučené dávkování pro pacienty se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater

Věk / tělesná hmotnost	Středně těžká (třída B podle Childa a Pugh)	Těžká (třída C podle Childa a Pugh)
Ivakaftor v monoterapii		
Od 6 let, ≥ 25 kg	Jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru jednou denně ráno.	Použití se nedoporučuje , pokud očekávané přínosy léčby nepřeváží nad riziky.

	Bez večerní dávky ivakaftoru.	V případě použití, jedna tableta obsahující 150 mg ivakaftoru každý druhý den ráno nebo méně často v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Bez večerní dávky ivakaftoru.
--	-------------------------------	--

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ivakaftoru v monoterapii nebyly stanoveny u dětí ve věku do 1 měsíce, ani u dětí ve věku do 6 měsíců narozených předčasně (v gestačním věku méně než 37 týdnů). Nejsou dostupné žádné údaje.

U pacientů ve věku do 6 let s mutací *R117H* v genu *CFTR* jsou dostupné omezené údaje. Dostupné údaje u pacientů ve věku od 6 let jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Přípravek Ivakaftor Teva je dostupný pouze ve formě 150mg potahovaných tablet. Proto není možné podávat přípravek Ivakaftor Teva pediatrickým pacientům, kteří potřebují menší než plnou dávku 150 mg. V těchto případech se mají použít jiné přípravky s ivakaftorem, které tuto možnost nabízejí.

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienty je nutné poučit, aby tablety polykali vcelku. Tablety se nesmí před spolknutím kousat, drtit nebo lámat, jelikož v současné době nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by podpořily jiné způsoby podání.

Tablety ivakaftoru se mají užívat s jídlem s obsahem tuku.

V průběhu léčby je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Do studií 770-102, 770-103, 770-111 a 770-110 byli zařazeni pouze pacienti s CF, kteří měli mutaci ovlivňující otevírání kanálu (třídy III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* nebo *S549R*, mutaci *G970R* nebo mutaci *R117H* alespoň v jedné alele genu *CFTR* (viz bod 5.1).

Do studie 770-111 byli zařazeni čtyři pacienti s mutací *G970R*. U tří ze čtyř pacientů byla změna v testu chloridových iontů v potu < 5 mmol/l a tato skupina pacientů nevykazovala po 8 týdnech léčby klinicky relevantní zlepšení hodnoty FEV₁. Klinickou účinnost u pacientů s mutací *G970R* v genu *CFTR* nebylo možné stanovit (viz bod 5.1).

Výsledky účinnosti ze studie fáze 2 u pacientů s CF, kteří jsou homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, neprokázaly žádný statisticky významný rozdíl v hodnotě FEV₁ během 16 týdnů léčby ivakaftorem ve srovnání s placebem (viz bod 5.1). Proto se použití ivakaftoru v monoterapii u těchto pacientů nedoporučuje.

Méně důkazů o pozitivním účinku ivakaftoru u pacientů s mutací *R117H-7T* spojenou s méně závažným onemocněním bylo získáno ve studii 770-110 (viz bod 5.1).

Ivakaftor v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem se nemá předepisovat pacientům s CF, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mají druhou mutaci v genu *CFTR*, která není uvedena v bodě 4.1.

Zvýšené hladiny aminotransferáz a poškození jater

U pacienta s cirhózou a portální hypertenzí bylo při používání ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem hlášeno selhání jater vedoucí k transplantaci. U pacientů s preexistujícím pokročilým onemocněním jater (např. cirhózou, portální hypertenzí) se má tento léčivý přípravek používat s opatrností a pouze v případě, kdy očekávané přínosy léčby převáží nad riziky. Pokud dojde k použití u těchto pacientů, mají být po zahájení léčby pečlivě sledováni (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientů s CF jsou častá středně velká zvýšení hladin aminotransferáz (alaninaminotransferázy [ALT] nebo aspartátaminotransferázy [AST]). U některých pacientů léčených ivakaftorem v monoterapii nebo v kombinovaných režimech s tezakaftorem/ivakaftorem nebo s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem bylo pozorováno zvýšení hladin aminotransferáz. U pacientů užívajících ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem byla tato zvýšení někdy spojována se současným zvýšením hladiny celkového bilirubinu. Proto se u všech pacientů před zahájením léčby ivakaftorem, každé 3 měsíce v průběhu prvního roku léčby a poté pravidelně každý rok doporučuje stanovení hladin aminotransferáz (ALT a AST) a hladiny celkového bilirubinu. U všech pacientů s anamnézou onemocnění jater nebo se zvýšenými hladinami aminotransferáz v anamnéze se má zvážit častější sledování jaterních testů. V případě významného zvýšení hladin aminotransferáz (např. u pacientů s hladinami ALT nebo AST > 5násobek horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN) nebo ALT nebo AST > 3násobek ULN s bilirubinem > 2násobek ULN) se má podávání přerušit a je nutné pečlivě provádět laboratorní vyšetření, dokud abnormality nevymizí. Po vymizení zvýšených hladin aminotransferáz je nutné zvážit přínosy a rizika opětovného zahájení léčby (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce jater

Používání ivakaftoru, ať už v monoterapii, nebo v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem, se nedoporučuje u pacientů ve věku od 6 let s těžkou poruchou funkce jater, pokud se neočekává, že přínosy léčby převáží nad riziky. Tito pacienti nemají být léčeni ivakaftorem v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem (viz tabulka 3 v bodě 4.2 a body 4.8 a 5.2).

U pacientů ve věku od 6 let se středně těžkou poruchou funkce jater se použití ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nedoporučuje. Léčbu lze zvážit pouze v případě jasné zdravotní potřeby a v případě, že očekávané přínosy léčby převáží nad riziky. V případě použití se má postupovat s opatrností a dávka má být snížena (viz tabulka 3 v bodě 4.2 a body 4.8 a 5.2).

Deprese

U pacientů léčených ivakaftorem, především v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem nebo s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem, byly hlášeny deprese (včetně sebevražedných myšlenek a pokusu o sebevraždu), které se obvykle objevily do tří měsíců od zahájení léčby a u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. V některých případech bylo pozorováno zlepšení příznaků po snížení dávky nebo přerušení léčby. Pacienti (a pečovatelé) mají být upozorněni na důležitost sledování depresivní nálady, sebevražedných myšlenek nebo neobvyklých změn chování a v případě výskytu těchto příznaků mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Porucha funkce ledvin

Doporučuje se postupovat s opatrností při používání ivakaftoru u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stadiu renálního onemocnění (viz body 4.2 a 5.2).

Mutace, které pravděpodobně nebudou odpovídat na léčbu modulátorem

U pacientů s genotypem sestávajícím ze dvou mutací CFTR, o nichž je známo, že nevytvářejí protein CFTR (tj. dvou mutací třídy I), se neočekává, že budou na léčbu modulátorem CFTR odpovídat.

Klinické studie porovnávající ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor s tezakaftorem/ivakaftorem nebo ivakaftorem

Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by přímo porovnávaly ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor s tezakaftorem/ivakaftorem nebo s ivakaftorem u pacientů, kteří nejsou nosiči variant *F508del*.

Pacienti po transplantaci orgánů

Ivakaftor nebyl hodnocen u pacientů s CF, kteří podstoupili transplantaci orgánů. Proto se použití u pacientů po transplantaci nedoporučuje. Interakce s cyklosporinem nebo takrolimem viz bod 4.5.

Případy vyrážky

Incidence vyrážky u ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem byla vyšší u žen než u mužů, zvláště u žen používajících hormonální antikoncepci. Při výskytu vyrážky nelze vyloučit roli hormonální antikoncepce. U pacientek užívajících hormonální antikoncepci, u kterých se objeví vyrážka, se má zvážit přerušení léčby ivakaftorem v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a hormonální antikoncepcí. Po ústupu vyrážky se má zvážit, zda je vhodné opětovné užívání ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem bez hormonální antikoncepce. Pokud se vyrážka znovu neobjeví, lze zvážit opětovné užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8).

Interakce s léčivými přípravky

Induktory CYP3A

Při souběžném podání induktorů CYP3A se významně snižuje expozice ivakaftoru, což může případně vést ke ztrátě účinnosti ivakaftoru. Proto se souběžné užívání ivakaftoru se silnými induktory CYP3A nedoporučuje (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A

Při souběžném podání se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A se expozice ivakaftoru, tezakaftoru a elexakaftoru zvyšují. Dávka ivakaftoru musí být upravena při souběžném užívání se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A (viz tabulka 2 v bodě 4.2. a bod 4.5).

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů léčených ivakaftorem a v režimech obsahujících ivakaftor byly hlášeny případy získaného zákalu oční čočky/katarakty bez vlivu na zrak. Přestože v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (např. podávání kortikosteroidů a ozáření), nelze vyloučit možné riziko, které lze přisoudit léčbě ivakaftorem. U pediatrických pacientů, u kterých se zahajuje léčba ivakaftorem, se doporučují vstupní a následná oftalmologická vyšetření (viz bod 5.3).

Pomocné látky se známým účinkem

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ivakaftor je substrátem CYP3A4 a CYP3A5. Je slabým inhibitorem CYP3A a P-glykoproteinu (P-gp) a potenciálním inhibitorem CYP2C9. Studie *in vitro* prokázaly, že ivakaftor není substrátem P-gp.

Léčivé přípravky ovlivňující farmakokinetiku ivakaftoru

Induktory CYP3A

Souběžné podávání ivakaftoru s rifampicinem, silným induktorem CYP3A, snížilo expozici ivakaftoru (AUC) o 89 % a snížilo expozici hydroxymethyl-ivakaftoru (M1) v menší míře než expozici ivakaftoru. Souběžné podávání ivakaftoru se silnými induktory CYP3A, jako jsou rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Při podávání ivakaftoru se středně silnými nebo slabými induktory CYP3A není doporučena žádná úprava dávky.

Inhibitory CYP3A

Ivakaftor je senzitivním substrátem CYP3A. Souběžné podávání s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A, zvýšilo expozici ivakaftoru (měřenou jako plocha pod křivkou [AUC]) 8,5násobně a zvýšilo expozici M1 v menší míře než expozici ivakaftoru. Při souběžném podávání se silnými inhibitory CYP3A, jako jsou ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telithromycin a klarithromycin, se doporučuje snížení dávky ivakaftoru (viz tabulka 2 v bodě 4.2 a bod 4.4).

Souběžné podávání s flukonazolem, středně silným inhibitorem CYP3A, zvýšilo expozici ivakaftoru 3násobně a zvýšilo expozici M1 v menší míře než expozici ivakaftoru. U pacientů souběžně užívajících středně silné inhibitory CYP3A, jako jsou flukonazol, erythromycin a verapamil, se doporučuje snížení dávky ivakaftoru (viz tabulka 2 v bodě 4.2 a bod 4.4).

Souběžné podávání ivakaftoru se šťávou z grapefruitu, která obsahuje jednu nebo více složek, které středně silně inhibují CYP3A, může zvýšit expozici ivakaftoru. V průběhu léčby ivakaftorem je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.2).

Potenciál ivakaftoru pro interakce s transportéry

Studie *in vitro* prokázaly, že ivakaftor není substrátem OATP1B1 nebo OATP1B3. Ivakaftor a jeho metabolity jsou *in vitro* substráty BCRP. Vzhledem k jejich vysoké vnitřní propustnosti a nízké pravděpodobnosti, že budou vyloučeny v nezměněné formě, se neočekává, že by souběžné podávání inhibitorů BCRP změnilo expozici ivakaftoru a M1-IVA, přičemž se neočekává, že by případné změny v expozicích M6-IVA byly klinicky významné.

Ciprofloxacin

Souběžné podávání ciprofloxacinu s ivakaftorem nemělo vliv na expozici ivakaftoru. Při souběžném podávání ivakaftoru s ciprofloxacinem není nutná žádná úprava dávky.

Léčivé přípravky ovlivněné ivakaftorem

Podávání ivakaftoru může zvýšit systémovou expozici léčivých přípravků, které jsou senzitivními substráty CYP2C9 a/nebo P-gp a/nebo CYP3A, což může zvyšovat nebo prodlužovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky.

Substráty CYP2C9

Ivakaftor může inhibovat CYP2C9. Proto se při souběžném podávání warfarinu s ivakaftorem doporučuje sledování mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Mezi další léčivé přípravky, u nichž může dojít ke zvýšení expozice, patří glimepirid a glipizid; tyto léčivé přípravky se mají podávat s opatrností.

Digoxin a jiné substráty P-gp

Souběžné podávání s digoxinem, senzitivním substrátem P-gp, zvýšilo expozici digoxinu 1,3násobně,

v souladu se slabou inhibicí P-gp ivakaftorem. Podávání ivakaftoru může zvýšit systémovou expozici léčivých přípravků, které jsou senzitivními substráty P-gp, což může zvyšovat nebo prodlužovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Při souběžném podávání s digoxinem nebo jinými substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem, např. cyklosporinem, everolimem, sirolimem nebo takrolimem, se doporučuje postupovat s opatrností a pacienta adekvátně sledovat.

Substráty CYP3A

Souběžné podávání s (perorálním) midazolamem, senzitivním substrátem CYP3A, zvýšilo expozici midazolamu 1,5násobně, v souladu se slabou inhibicí CYP3A ivakaftorem. Při souběžném podávání substrátů CYP3A, např. midazolamu, alprazolamu, diazepamu nebo triazolamu, s ivakaftorem není potřebná úprava jejich dávky.

Hormonální antikoncepce

Ivakaftor byl hodnocen s perorální antikoncepcí obsahující estrogen/progesteron a bylo zjištěno, že nemá žádný významný vliv na expozice perorální antikoncepce. Žádná úprava dávky perorální antikoncepce tedy není nutná.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ivakaftoru těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání ivakaftoru v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Omezené údaje ukazují, že se ivakaftor vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání ivakaftoru.

Fertilita

Nejsou dostupné žádné údaje o účinku ivakaftoru na fertilitu u člověka. Ivakaftor ovlivnil fertilitu u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ivakaftor má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Ivakaftor může způsobit závrať (viz bod 4.8), a proto musí být pacienti, u nichž se závratě vyskytnou, poučeni, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali stroje, dokud příznaky nevymizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které zaznamenali pacienti ve věku od 6 let užívající ivakaftor byly bolest hlavy (23,9 %), orofaryngeální bolest (22,0 %), infekce horních cest dýchacích (22,0 %), nazální kongesce (20,2 %), bolest břicha (15,6 %), nazofaryngitida (14,7 %), průjem (12,8 %), závrať (9,2 %), vyrážka (12,8 %) a bakterie ve sputu (12,8 %). Zvýšené hladiny aminotransferáz se objevily u 12,8 % pacientů léčených ivakaftorem oproti 11,5 % pacientů léčených placebem.

U pacientů ve věku od 2 do méně než 6 let byly nejčastějšími nežádoucími účinky nazální kongesce (26,5 %), infekce horních cest dýchacích (23,5 %), zvýšené hladiny aminotransferáz (14,7 %), vyrážka (11,8 %) a bakterie ve sputu (11,8 %).

Závažné nežádoucí účinky u pacientů užívajících ivakaftor zahrnovaly bolest břicha (0,9 %) a zvýšené hladiny aminotransferáz (1,8 %), zatímco u 1,5 % pacientů ve věku od 12 let léčených v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem byly hlášeny závažné nežádoucí účinky ve formě vyrážky (viz bod 4.4).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky pozorované u pacientů užívajících ivakaftor v monoterapii v klinických studiích (placebem kontrolovaných a nekontrolovaných studiích), ve kterých se délka expozice ivakaftoru pohybovala v rozmezí 16 týdnů až 144 týdnů. Další nežádoucí účinky pozorované při užívání ivakaftoru v kombinovaných režimech s tezakaftorem/ivakaftorem a/nebo ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem jsou také popsány v tabulce 4. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny s uvedenou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

Tabulka 4:_ Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	velmi časté
	Nazofaryngitida	velmi časté
	Chřipka [†]	časté
	Rinitida	časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie [†]	časté
Psychiatrické poruchy	Deprese	není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	velmi časté
	Závrať	velmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	Bolest ucha	časté
	Ušní diskomfort	časté
	Tinnitus	časté
	Hyperemie bubínku	časté
	Vestibulární porucha	časté
	Kongesce ucha	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest	velmi časté
	Nazální kongesce	velmi časté
	Abnormální dýchání [†]	časté

	Rinorea [†]	časté
	Kongesce vedlejších nosních dutin	časté
	Faryngeální erytém	časté
	Sípot [†]	méně časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	velmi časté
	Průjem	velmi časté
	Bolest horní části břicha [†]	časté
	Flatulence [†]	časté
	Nauzea*	časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny aminotransferáz	velmi časté
	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy [†]	velmi časté
	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy [†]	časté
	Poškození jater [^]	není známo
	Zvýšení hladiny celkového bilirubinu [^]	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	velmi časté
	Akné [†]	časté
	Pruritus [†]	časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Útvar v prsu	časté
	Zánět prsu	méně časté
	Gynekomastie	méně časté
	Porucha prsní bradavky	méně časté
	Bolest prsní bradavky	méně časté
Vyšetření	Bakterie ve sputu	velmi časté
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi [†]	časté
	Zvýšený krevní tlak [†]	méně časté

* Nežádoucí účinek a frekvence hlášeny v klinických studiích s ivakaftorem v kombinaci s tezakaftorem/ivakaftorem.

[†] Nežádoucí účinek a frekvence hlášeny v klinických studiích s ivakaftorem v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem.

[^] Poškození jater (zvýšení hladin ALT, AST a celkového bilirubinu) hlášené u ivakaftoru v kombinaci s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem z údajů po uvedení na trh. Zahrnuje též případ selhání jater vedoucí k transplantaci u pacienta s preexistující cirhózou a portální hypertenzí. Frekvenci z dostupných údajů nelze určit.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny aminotransferáz

Během placebem kontrolovaných studií 770-102 a 770-103 u pacientů ve věku od 6 let léčených ivakaftorem v monoterapii trvajících 48 týdnů činila incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8násobek, > 5násobek nebo > 3násobek ULN u pacientů léčených ivakaftorem 3,7 %, 3,7 %, respektive 8,3 %, a u pacientů s placebem 1,0 %, 1,9 %, respektive 8,7 %. Dva pacienti, z toho jeden užívající placebo a jeden užívající ivakaftor, trvale ukončili léčbu kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz, v obou případech > 8násobek ULN. U žádného z pacientů léčených ivakaftorem nedošlo ke zvýšení hladin aminotransferáz > 3násobek ULN souvisejícímu se zvýšenou hladinou celkového bilirubinu > 1,5násobek ULN. U pacientů léčených ivakaftorem většina případů zvýšených hladin aminotransferáz až do 5násobku ULN ustoupila bez přerušení léčby. U většiny pacientů se zvýšenými hladinami aminotransferáz > 5násobek ULN bylo podávání ivakaftoru přerušeno. Ve všech případech, kde bylo podávání ivakaftoru přerušeno kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz a následně bylo znovu zahájeno, bylo možné podávání ivakaftoru úspěšně znovu zahájit (viz bod 4.4).

Během placebem kontrolovaných studií s tezakaftorem/ivakaftorem fáze 3 (až 24 týdnů) byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) odpovídajících > 8násobku, > 5násobku nebo > 3násobku ULN 0,2 %, 1,0 %, respektive 3,4 % u pacientů léčených tezakaftorem/ivakaftorem, a 0,4 %, 1,0 %, respektive 3,4 % u pacientů s placebem. Jeden pacient (0,2 %) užívající tezakaftor/ivakaftor a 2 pacienti (0,4 %) užívající placebo trvale ukončili léčbu kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz. U žádného z pacientů léčených tezakaftorem/ivakaftorem nedošlo ke zvýšení hladin aminotransferáz > 3násobek ULN spojenému se zvýšenou hladinou celkového bilirubinu > 2násobek ULN.

Během placebem kontrolované studie s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem fáze 3 trvajících 24 týdnů činily tyto hodnoty 1,5 %, 2,5 % a 7,9 % u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem, a 1,0 %, 1,5 % a 5,5 % u pacientů léčených placebem. Incidence nežádoucích účinků zvýšení aminotransferáz byla 10,9 % u ivakaftoru v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 4,0 % u pacientů léčených placebem.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy ukončení léčby kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz (viz bod 4.4).

Případy vyrážky

Ve studii 445-102 byla incidence vyrážky (např. vyrážka, pruritická vyrážka) 10,9 % u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 6,5 % u pacientů léčených placebem. Vyrážka byla obecně mírná až středně závažná. Incidence vyrážky podle pohlaví pacientů byla 5,8 % u mužů a 16,3 % u žen léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem, a 4,8 % u mužů a 8,3 % u žen léčených placebem. U pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem byla incidence vyrážky 20,5 % u žen užívajících hormonální antikoncepci a 13,6 % u žen, které hormonální antikoncepci neužívaly (viz bod 4.4).

Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy

Ve studii 445-102 byla incidence maximální hladiny kreatinfosfokinázy > 5násobek ULN 10,4 % u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem a 5,0 % u pacientů léčených placebem. Pozorovaná zvýšení hladin kreatinfosfokinázy byla obecně přechodná a asymptomatická a v mnohých případech jim předcházelo cvičení. Žádný pacient léčený ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nepřerušil léčbu z důvodu zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy.

Zvýšený krevní tlak

Ve studii 445-102 bylo maximální zvýšení průměrného systolického a diastolického krevního tlaku oproti výchozí hodnotě 3,5 mmHg a 1,9 mmHg v uvedeném pořadí u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem (výchozí hodnota: 113 mmHg systolický a 69 mmHg diastolický)

a 0,9 mmHg a 0,5 mmHg v uvedeném pořadí u pacientů léčených placebem (výchozí hodnota: 114 mmHg systolický a 70 mmHg diastolický).

Podíl pacientů, kteří měli systolický krevní tlak > 140 mmHg nebo diastolický krevní tlak > 90 mmHg alespoň ve dvou případech, byl 5,0 % a 3,0 % v uvedeném pořadí u pacientů léčených ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem oproti 3,5 % a 3,5 % v uvedeném pořadí u pacientů léčených placebem.

Pediatrická populace

Ivakaftor v monoterapii

Bezpečnost ivakaftoru v monoterapii po dobu 24 týdnů byla hodnocena u 43 pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 24 měsíců (přičemž 7 z nich bylo mladších než 4 měsíce), u 34 pacientů ve věku od 2 do méně než 6 let, 61 pacientů ve věku od 6 do méně než 12 let a 94 pacientů ve věku od 12 do méně než 18 let.

Bezpečnostní profil ivakaftoru (v monoterapii nebo v kombinovaném režimu) je obecně konzistentní mezi pediatrickými pacienty a je také konzistentní s dospělými pacienty.

Incidence zvýšených hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) pozorovaných ve studiích 770-103, 770-111 a 770-110 (pacienti ve věku od 6 let do méně než 12 let), studii 770-108 (pacienti ve věku od 2 let do méně než 6 let) a studii 770-124 (pacienti ve věku od 1 měsíce do méně než 24 měsíců) jsou popsány v tabulce 5. V placebem kontrolovaných studiích byla incidence zvýšených hladin aminotransferáz podobná při léčbě ivakaftorem (15,0 %) jako u pacientů s placebem (14,6 %). Maximální zvýšení hodnot jaterních testů bylo u pediatrických pacientů všeobecně vyšší než u starších pacientů. V rámci všech populací se maximální zvýšení hodnot jaterních testů navrátila k výchozím hodnotám po přerušení léčby, a téměř ve všech případech, kde bylo podávání přerušeno kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz a následně znovu zahájeno, bylo možné podávání ivakaftoru úspěšně znovu zahájit (viz bod 4.4). Byly pozorovány případy naznačující pozitivní rechallenge.

Ve studii 770-108 jeden pacient trvale ukončil léčbu ivakaftorem. Ve studii 770-124 měl v kohortě pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 4 měsíců jeden pacient ve věku 1 měsíc (14,3 %) hladiny aminotransferáz ALT > 8násobek ULN a AST > 3násobek až ≤ 5násobek ULN, což vedlo k přerušení léčby ivakaftorem (opatření při zvýšených hladinách aminotransferáz viz bod 4.4).

Tabulka 5: Zvýšení aminotransferáz u pacientů ve věku od 1 měsíce do < 12 let léčených ivakaftorem v monoterapii

Věková skupina	n	% pacientů s > 3 × ULN	% pacientů s > 5 × ULN	% pacientů s > 8 × ULN
6 let až < 12 let	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 roky až < 6 let	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 měsíců až < 24 měsíců	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
1 měsíc < 12 měsíců	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivakaftor v kombinovaném režimu s tezakaftorem/ivakaftorem

Bezpečnost tezakaftoru/ivakaftoru v kombinaci s ivakaftorem byla hodnocena u 124 pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let. Dávka tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg a ivakaftoru 150 mg nebyla v klinických studiích u dětí ve věku od 6 let do méně než 12 let s tělesnou hmotností 30 kg až < 40 kg zkoumána.

Bezpečnostní profil je obecně konzistentní u dětí a dospívajících a je také konzistentní s dospělými pacienty.

Během otevřené studie fáze 3 trvající po dobu 24 týdnů u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let (část B studie 661-113, n = 70) byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8násobek, > 5násobek a > 3násobek ULN 1,4 %, 4,3 % a 10,0 %, v uvedeném pořadí. U žádného pacienta léčeného tezakaftorem/ivakaftorem nedošlo ke zvýšení hladiny aminotransferáz > 3násobek ULN spojenému se

zvýšením hladiny celkového bilirubinu > 2násobek ULN nebo k přerušení léčby tezakaftorem/ivakaftorem z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz. U jednoho pacienta došlo k přerušení léčby z důvodu zvýšených hladin aminotransferáz a následně k úspěšnému obnovení léčby tezakaftorem/ivakaftorem (opatření při zvýšených hladinách aminotransferáz viz bod 4.4).

Ivakaftor v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem

Údaje o bezpečnosti ivakaftoru/tezakaftoru/elexakaftoru v kombinaci s ivakaftorem ve studiích 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 a 445-124 byly hodnoceny u 272 pacientů ve věku od 2 let do méně než 18 let. Bezpečnostní profil je obecně konzistentní u pediatrických i dospělých pacientů.

Během studie 445-106 u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8násobek, > 5násobek a > 3násobek ULN 0,0 %, 1,5 % a 10,6 %, v uvedeném pořadí. U žádného pacienta léčeného ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nedošlo ke zvýšení hladin aminotransferáz > 3násobek ULN spojenému se zvýšením hladiny celkového bilirubinu > 2násobek ULN nebo k přerušení léčby z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Během studie 445-111 u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8násobek, > 5násobek a > 3násobek ULN 1,3 %, 2,7 % a 8,0 %, v uvedeném pořadí. U žádného pacienta léčeného ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nedošlo ke zvýšení hladin aminotransferáz > 3násobek ULN spojenému se zvýšením hladiny celkového bilirubinu > 2násobek ULN nebo k přerušení léčby z důvodu zvýšení hladin aminotransferáz (viz bod 4.4).

Vyrážka

Během studie 445-111 u pacientů ve věku od 2 let do méně než 6 let se u 15 (20,0 %) subjektů objevila alespoň jednu vyrážka, u 4 (9,8 %) dívek a 11 (32,4 %) chlapců.

Zákal oční čočky

U jednoho pacienta se vyskytl zákal oční čočky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Pro předávkování ivakaftorem neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba předávkování zahrnuje všeobecná podpůrná opatření, včetně sledování životních funkcí, jaterních testů a klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva respiračního systému, ATC kód: R07AX02

Mechanismus účinku

Ivakaftor v monoterapii

Ivakaftor je potenciátorem proteinu CFTR, tj. v podmínkách *in vitro* ivakaftor zvyšuje otevírání kanálu CFTR, čímž podporuje transport chloridových iontů u specifikovaných mutací ovlivňujících otevírání kanálu (uvedených v bodě 4.1) se sníženou pravděpodobností otevírání kanálu ve srovnání s normálním CFTR. Ivakaftor také potencuje pravděpodobnost otevírání kanálu *R117H-CFTR*, který má jak nízkou pravděpodobnost otevírání (*gating*), tak sníženou amplitudu proudu v kanálu (vodivost). Mutace *G970R* způsobuje defektní sestřih exonu, což vede k tomu, že na buněčném povrchu je malé až žádné množství proteinu CFTR. Tím lze vysvětlit výsledky pozorované u subjektů s touto mutací ve studii 770-111 (viz Farmakodynamické účinky a Klinická účinnost a bezpečnost).

Odpovědi *in vitro* pozorované v experimentech s jednotlivými kanálky metodou terčíkového zámku na membráně z buněk hlodavců exprimujících mutantní formy CFTR neodpovídají nutně farmakodynamické odpovědi *in vivo* (např. množství chloridových iontů v potu) nebo klinickému přínosu. Přesný mechanismus, který vede k tomu, že ivakaftor potencuje otevírací aktivitu u normálních a některých mutantních forem CFTR v tomto systému, nebyl zcela objasněn.

Farmakodynamické účinky

Ivakaftor v monoterapii

Ve studiích 770-102 a 770-103 u pacientů s mutací *G551D* na jedné alele genu *CFTR* vedlo podávání ivakaftoru k rychlému (15 dní), výraznému (průměrná změna množství chloridových iontů v potu po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě činila -48 mmol/l [95% interval spolehlivosti (*confidence interval*, CI): -51, -45], respektive -54 mmol/l [95% CI: -62, -47]) a trvalému (i po 48 týdnech) snížení koncentrace chloridových iontů v potu.

V části 1 studie 770-111 u pacientů s mutací v genu *CFTR* ovlivňující otevírání kanálu jinou než *G551D* vedla léčba ivakaftorem k rychlé (15 dní) a výrazné průměrné změně množství chloridových iontů v potu oproti počáteční hodnotě, která po 8 týdnech léčby činila -49 mmol/l (95% CI: -57, -41). U pacientů s mutací *G970R* v genu *CFTR* však byla průměrná (směrodatná odchylka [*standard deviation*, SD]) absolutní změna v množství chloridových iontů v potu v 8. týdnu -6,25 (6,55) mmol/l. V části 2 studie byly pozorovány podobné výsledky jako v části 1. Při následné návštěvě po 4 týdnech (za 4 týdny od ukončení podávání ivakaftoru) měly průměrné hodnoty množství chloridových iontů v potu v každé skupině tendenci k návratu k hodnotám před léčbou.

Ve studii 770-110 u pacientů s CF ve věku od 6 let, kteří měli mutaci *R117H* v genu *CFTR*, byl léčebný rozdíl v průměrné změně množství chloridových iontů v potu po 24 týdnech léčby oproti počáteční hodnotě -24 mmol/l (95% CI: -28, -20). V analýzách podskupin podle věku byl léčebný rozdíl u pacientů ve věku od 18 let -21,87 mmol/l (95% CI: -26,46; -17,28) a u pacientů ve věku od 6 do 11 let -27,63 mmol/l (95% CI: -37,16; -18,10). Do této studie byli zařazeni dva pacienti ve věku od 12 do 17 let.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ivakaftor v monoterapii

Studie 770-102 a 770-103: studie u pacientů s CF s mutací ovlivňující otevírání kanálu *G551D*

Účinnost ivakaftoru byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných, multicentrických studiích fáze 3 u klinicky stabilních pacientů s CF, kteří měli mutaci *G551D* v genu *CFTR* nejméně na jedné alele a měli $FEV_1 \geq 40$ % předpokládaných hodnot.

V obou studiích byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 do skupin, ve kterých bylo podáváno buď 150 mg ivakaftoru, nebo placebo, a to každých 12 hodin s jídlem s obsahem tuku po dobu 48 týdnů a souběžně s jejich předepsanou léčbou CF (například s tobramycinem, dornasou alfa). Používání inhalovaného hypertonického roztoku chloridu sodného nebylo povoleno.

Studie 770-102 hodnotila 161 pacientů ve věku od 12 let; 122 (75,8 %) pacientů mělo mutaci *F508del* na druhé

alele. Na začátku studie užívali pacienti ve skupině s placebem některé léčivé přípravky s vyšší frekvencí než pacienti ve skupině s ivakaftorem. Tyto léčivé přípravky zahrnovaly dornasu alfa (73,1 % oproti 65,1 %), salbutamol (53,8 % oproti 42,2 %), tobramycin (44,9 % oproti 33,7 %) a salmeterol/flutikason (41,0 % oproti 27,7 %). Na začátku činila průměrná předpokládaná hodnota FEV₁ 63,6 % (rozmezí: 31,6 % až 98,2 %) a průměrný věk byl 26 let (rozmezí: 12 až 53 let).

Studie 770-103 hodnotila 52 pacientů ve věku od 6 do 11 let při skríníngu; průměrná tělesná hmotnost (SD) byla 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) pacientů mělo mutaci *F508del* na druhé alele. Na začátku činila průměrná předpokládaná hodnota FEV₁ 84,2 % (rozmezí: 44,0 % až 133,8 %) a průměrný věk byl 9 let (rozmezí: 6 až 12 let); 8 (30,8 %) pacientů ve skupině s placebem a 4 (15,4 %) pacienti ve skupině s ivakaftorem měli hodnotu FEV₁ nižší než 70 % předpokládané hodnoty na začátku.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla v obou studiích průměrná absolutní změna v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV₁ po 24 týdnech léčby oproti počáteční hodnotě.

Léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem v průměrné absolutní změně (95% CI) v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě činil 10,6 procentních bodů (8,6; 12,6) ve studii 770-102 a 12,5 procentních bodů (6,6; 18,3) ve studii 770- 103. Léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem v průměrné relativní změně (95% CI) v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě činil 17,1 % (13,9; 20,2) ve studii 770-102 a 15,8 % (8,4; 23,2) ve studii 770-103. Průměrná změna FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě (v litrech) činila 0,37 l ve skupině s ivakaftorem a 0,01 l ve skupině s placebem ve studii 770-102, a 0,30 l ve skupině s ivakaftorem a 0,07 l ve skupině s placebem ve studii 770-103. V obou studiích byla zlepšení FEV₁ na začátku rychlá (po 15 dnech) a přetrvávající po dobu 48 týdnů.

Léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem v průměrné absolutní změně (95% CI) v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě činil u pacientů ve věku od 12 do 17 let 11,9 procentních bodů (5,9; 17,9) ve studii 770-102. Léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem v průměrné absolutní změně (95% CI) v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě u pacientů s počáteční předpokládanou hodnotou FEV₁ vyšší než 90 % činil 6,9 procentních bodů (-3,8; 17,6) ve studii 770-103.

Výsledky týkající se klinicky významných sekundárních cílových parametrů jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Vliv ivakaftoru na další cílové parametry účinnosti ve studiích 770-102 a 770-103

Cílový parametr	Studie 770-102		Studie 770-103	
	Léčebný rozdíl ^a (95% CI)	Hodnota <i>p</i>	Léčebný rozdíl ^a (95% CI)	Hodnota <i>p</i>
Průměrná absolutní změna ve skóre respirační domény v CFQ-R^b oproti počáteční hodnotě (body)^c				
Po 24 týdnech	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Po 48 týdnech	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativní riziko plicní exacerbace				
Po 24 týdnech	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Po 48 týdnech	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Průměrná absolutní změna tělesné hmotnosti oproti počáteční hodnotě (kg)				
K 24. týdnu	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Ke 48. týdnu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Průměrná absolutní změna BMI oproti počáteční hodnotě (kg/m²)				
K 24. týdnu	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008

Ke 48. týdnu	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Průměrná změna v z-skóre oproti počáteční hodnotě				
z-skóre tělesné hmotnosti k věku ke 48. týdnu ^c	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
z-skóre BMI k věku ke 48. týdnu ^c	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

CI: interval spolehlivosti; NA: neanalyzováno z důvodu nízké incidence příhod

^a Léčebný rozdíl = účinek ivakaftoru – účinek placeba

^b CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu hodnotící míru kvality života spojené se zdravím specifickou pro onemocnění CF.

^c Údaje pro studii 770-102 byly shromážděny z CFQ-R pro dospělé/dospívající a z CFQ-R pro děti ve věku od 12 do 13 let; údaje pro studii 770-103 byly získány z CFQ-R pro děti ve věku od 6 do 11 let.

^d Poměr rizik pro dobu do první plicní exacerbace

^e U pacientů mladších 20 let (růstové diagramy CDC)

Studie 770-111: studie u pacientů s CF s mutací ovlivňující otevírání kanálu jinou než G551D

Studie 770-111 sestávala ze dvou částí: randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, zkřížené studie fáze 3 (část 1) následované otevřeným prodloužením trvajícím 16 týdnů (část 2). V této studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost ivakaftoru u pacientů s CF ve věku od 6 let, kteří měli mutaci *G970R* nebo mutaci ovlivňující otevírání kanálu v genu *CFTR* jinou než *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* nebo *G1349D*).

V části 1 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 do skupin, ve kterých bylo podáváno buď 150 mg ivakaftoru, nebo placebo, a to každých 12 hodin s jídlem s obsahem tuku po dobu 8 týdnů a souběžně s jejich předepsanou léčbou CF. Po vymývacím (*wash-out*) období trvajícím 4 až 8 týdnů přešli pacienti na dalších 8 týdnů na druhou léčbu. Používání inhalovaného hypertonického solného roztoku nebylo povoleno. V části 2 byl všem pacientům podáván ivakaftor, jak bylo indikováno v části 1, po dobu dalších 16 týdnů. Nepřetržitá léčba ivakaftorem trvala 24 týdnů u pacientů randomizovaných do léčebné sekvence s placebem/ivakaftorem v části 1, a 16 týdnů u pacientů randomizovaných do léčebné sekvence s ivakaftorem/placebem v části 1.

Do studie bylo zařazeno 39 pacientů (průměrný věk 23 let) s počáteční předpokládanou hodnotou $FEV_1 \geq 40\%$ (průměrná předpokládaná hodnota FEV_1 78 % [rozmezí: 43 % až 119 %]). Šedesát dva procent (24/39) z těchto pacientů bylo nositeli mutace *F508del* na druhé alele *CFTR*. Celkem 36 pacientů pokračovalo do části 2 (18 v každé léčebné sekvenci).

V části 1 studie 770-111 byla průměrná v procentech vyjádřená předpokládaná hodnota FEV_1 na začátku studie u pacientů užívajících placebo 79,3 %, zatímco u pacientů léčených ivakaftorem byla tato hodnota 76,4 %. Průměrné celkové hodnoty po zahájení studie byly 76,0 %, resp. 83,7 %. Průměrná absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV_1 po 8 týdnech oproti počáteční hodnotě (primární cílový parametr účinnosti) byla 7,5 % při léčbě ivakaftorem a -3,2 % při léčbě placebem. Pozorovaný léčebný rozdíl (95% CI) mezi ivakaftorem a placebem byl 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Účinek ivakaftoru v celkové populaci ve studii 770-111 (zahrnující sekundární cílové parametry absolutní změnu v BMI v 8. týdnu léčby a absolutní změnu ve skóre respirační domény v dotazníku CFQ-R po 8 týdnech léčby) a ve skupinách podle jednotlivých mutací (absolutní změny množství chloridových iontů v potu a v procentech vyjádřených předpokládaných hodnotách FEV_1 v 8. týdnu) je uveden v tabulce 7. Na základě klinické (v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1) a farmakodynamické (množství chloridových iontů v potu) odpovědi na ivakaftor nemohla být stanovena účinnost u pacientů s mutací *G970R*.

Tabulka 7: Vliv ivakaftoru z hlediska parametrů účinnosti v celkové populaci a u pacientů se specifickými mutacemi *CFTR*

Absolutní změna v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV_1	BMI (kg/m ²)	Skóre respirační domény v CFQ-R (body)
---	--------------------------	--

Po 8 týdnech	K 8. týdnu	Po 8 týdnech
Všichni pacienti (N = 39) Výsledky uvedeny jako průměrná (95% CI) změna oproti počáteční hodnotě u pacientů léčených ivakaftorem vs. placebem:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Skupiny pacientů podle typů mutací (n) Výsledky uvedeny jako průměrná (minimum, maximum) změna oproti počáteční hodnotě u pacientů léčených ivakaftorem k 8. týdnu*:		
Mutace (n)	Absolutní změna množství chloridových iontů v potu (mmol/l)	Absolutní změna v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV ₁ (procentní body)
	K 8. týdnu	K 8. týdnu
G1244E (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
G1349D (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
G178R (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
G551S (2)	-68 [†]	3 [†]
G970R [#] (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
S1251N (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
S1255P (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
S549N (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
S549R (4)	-61 ^{††} (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Statistické testování nebylo provedeno z důvodu nízkého počtu jednotlivých mutací ve skupinách.

[†] Odrazí výsledky od jednoho pacienta s mutací G551S s údajem k časovému bodu v 8. týdnu.

^{††} n = 3 v případě analýzy absolutní změny množství chloridových iontů v potu.

[#] Způsobuje defektní sestřih exonu, což vede k tomu, že na buněčném povrchu je malé až žádné množství proteinu CFTR.

V části 2 studie 770-111 byla průměrná (SD) absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ po 16 týdnech (u pacientů randomizovaných v části 1 do léčebné sekvence s ivakaftorem/placebem) nepřetržitě léčby ivakaftorem 10,4 % (13,2 %). Průměrná (SD) absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ při následné návštěvě za 4 týdny od ukončení podávání ivakaftoru oproti 16. týdnu v části 2 byla -5,9 % (9,4 %). U pacientů randomizovaných v části 1 do léčebné sekvence s placebem/ivakaftorem byla po dalších 16 týdnech léčby ivakaftorem další průměrná (SD) změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ 3,3 % (9,3 %). Průměrná (SD) absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ při následné návštěvě za 4 týdny od ukončení podávání ivakaftoru oproti 16. týdnu v části 2 byla -7,4 % (5,5 %).

Studie 770-104: studie u pacientů s CF s mutací F508del v genu CFTR

Studie 770-104 (část A) byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie ivakaftoru (150 mg každých 12 hodin) fáze 2 s paralelními skupinami trvající 16 týdnů u 140 pacientů s CF ve věku od 12 let, kteří byli homozygotními nosiči mutace F508del v genu CFTR a měli FEV₁ ≥ 40 % předpokládaných hodnot a byli randomizováni v poměru 4:1.

Průměrná absolutní změna v procentech vyjádřených předpokládaných hodnot FEV₁ po 16 týdnech oproti počáteční hodnotě (primární cílový parametr účinnosti) byla 1,5 procentních bodů ve skupině s ivakaftorem a -0,2 procentního bodu ve skupině s placebem. Odhadovaný léčebný rozdíl ivakaftoru oproti placebo činil 1,7 procentních bodů (95% CI: -0,6; 4,1); tento rozdíl nebyl statisticky významný (P = 0,15).

Studie 770-105: otevřené prodloužení studie

Ve studii 770-105 byli pacienti, kteří dokončili léčbu placebem ve studiích 770-102 a 770-103, převedeni na ivakaftor, zatímco pacienti, kteří byli léčeni ivakaftorem, jej nadále dostávali po dobu minimálně 96 týdnů, tj. délka léčby ivakaftorem byla nejméně 96 týdnů ve skupině pacientů s placebem/ivakaftorem a nejméně 144 týdnů ve skupině pacientů s ivakaftorem/ivakaftorem.

Sto čtyřicet čtyři (144) pacientů ze studie 770-102 bylo zařazeno do studie 770-105, 67 do skupiny s placebem/ivakaftorem a 77 do skupiny s ivakaftorem/ivakaftorem. Čtyřicet osm (48) pacientů ze studie 770-

103 bylo zařazeno do studie 770-105, 22 do skupiny s placebem/ivakaftorem a 26 do skupiny s ivakaftorem/ivakaftorem.

V tabulce 8 jsou uvedeny výsledky průměrné (SD) absolutní změny v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ pro obě skupiny pacientů. Počáteční předpokládané hodnoty FEV₁ vyjádřené v procentech u pacientů ve skupině s placebem/ivakaftorem byly získány ze studie 770-105, zatímco u pacientů ve skupině s ivakaftorem/ivakaftorem byly počáteční hodnoty získány ze studií 770-102 a 770-103.

Tabulka 8: Účinek ivakaftoru na předpokládanou hodnotu FEV₁ vyjádřenou v procentech ve studii 770-105

Původní studie a léčebná skupina	Trvání léčby ivakaftorem (týdny)	Absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV ₁ (procentní body) oproti počáteční hodnotě	
		n	Průměr (SD)
Studie 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)
Studie 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)

* Léčba probíhala během zaslepené, kontrolované studie fáze 3 trvající 48 týdnů.

[†] Změna oproti počáteční hodnotě před zahájením studie po 48 týdnech léčby placebem.

Při porovnání průměrné (SD) absolutní změny v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ s počáteční hodnotou ze studie 770-105 u pacientů ve skupině s ivakaftorem/ivakaftorem (n = 72), kteří přešli ze studie 770-102, byla průměrná (SD) absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ 0,0 % (9,05), zatímco u pacientů ve skupině s ivakaftorem/ivakaftorem (n = 25), kteří přešli ze studie 770-103, byla tato hodnota 0,6 % (9,1). To ukazuje, že pacienti ve skupině s ivakaftorem/ivakaftorem udrželi zlepšení v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁, pozorované ve 48. týdnu úvodní studie (den 0 až 48. týden), až do 144. týdne. Ve studii 770-105 (48. týden až 144. týden) nebyla pozorována žádná další zlepšení.

Anualizovaná míra plicní exacerpace u pacientů ve skupině s placebem/ivakaftorem ze studie 770-102 byla v úvodní studii, kdy pacienti užívali placebo, vyšší (1,34 příhod/rok) než v průběhu následné studie 770-105, kdy pacienti přešli na léčbu ivakaftorem (0,48 příhod/rok od 1. dne do 48. týdne, a 0,67 příhod/rok od 48. týdne do 96. týdne). Anualizovaná míra plicní exacerpace u pacientů ve skupině s ivakaftorem/ivakaftorem ze studie 770-102 byla 0,57 příhod/rok od 1. dne až do 48. týdne, kdy pacienti užívali ivakaftor. Po přechodu pacientů do studie 770-105 byla anualizovaná míra plicní exacerpace 0,91 příhod/rok od 1. dne do 48. týdne, a 0,77 příhod/rok od 48. týdne do 96. týdne.

U pacientů, kteří přešli ze studie 770-103, byl počet příhod obecně nízký.

Studie 770-110: studie u pacientů s CF s mutací R117H v genu CFTR

Ve studii 770-110 bylo hodnoceno 69 pacientů ve věku od 6 let; 53 (76,8 %) pacientů mělo mutaci *F508del* na druhé alele. Potvrzené *R117H* poly-T varianty byly *5T* u 38 pacientů a *7T* u 16 pacientů. Na začátku studie byla průměrná předpokládaná hodnota FEV₁ 73 % (rozmezí: 32,5 % až 105,5 %) a průměrný věk byl 31 let (rozmezí: 6 až 68 let). Průměrná absolutní změna v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě (primární cílový parametr účinnosti) byla 2,57 procentních bodů ve skupině s ivakaftorem a 0,46 procentních bodů ve skupině s placebem. Odhadovaný léčebný rozdíl ivakaftoru oproti placebo byl 2,1 procentního bodu (95% CI: -1,1; 5,4).

Předem plánovaná analýza podskupin byla provedena u pacientů ve věku od 18 let (26 pacientů léčených placebem a 24 pacientů léčených ivakaftorem). Léčba ivakaftorem vedla k průměrné absolutní změně v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ po 24 týdnech o 4,5 procentních bodů ve skupině s ivakaftorem oproti -0,46 procentních bodů ve skupině s placebem. Odhadovaný léčebný rozdíl ivakaftoru oproti placebo byl 5,0 procentních bodů (95% CI: 1,1; 8,8).

V analýze podskupin u pacientů s potvrzenou genetickou variantou *R117H-5T* byl rozdíl v průměrné absolutní změně v procentech vyjádřené předpokládané hodnoty FEV₁ po 24 týdnech oproti počáteční hodnotě mezi ivakaftorem a placebem 5,3 % (95% CI: 1,3; 9,3). U pacientů s potvrzenou genetickou variantou *R117H-7T* byl léčebný rozdíl mezi ivakaftorem a placebem 0,2 % (95% CI: -8,1; 8,5).

V případě sekundárních parametrů účinnosti nebyly pozorovány žádné léčebné rozdíly mezi ivakaftorem a placebem u absolutní změny BMI ve 24. týdnu nebo doby do první plicní exacerbace oproti počátečním hodnotám. Léčebné rozdíly byly pozorovány v absolutní změně skóre respirační domény v dotazníku CFQ-R ve 24. týdnu (léčebný rozdíl ivakaftoru oproti placebo byl 8,4 [95% CI: 2,2; 14,6] bodů) a průměrné změně množství chloridových iontů v potu oproti počáteční hodnotě (viz Farmakodynamické účinky).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím ivakaftor u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s cystickou fibrózou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ivakaftoru je u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů s CF podobná.

Po perorálním podání jednorázové dávky 150 mg zdravým dobrovolníkům v nasyceném stavu činily průměrné hodnoty ($\pm$ SD) AUC a C_{max} 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{hod}/\text{ml}$, respektive 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po podávání dávek každých 12 hodin bylo plazmatických koncentrací ivakaftoru v ustáleném stavu dosaženo po 3 až 5 dnech, přičemž akumulární koeficient se pohyboval od 2,2 do 2,9.

Absorpce

Po opakovaném perorálním podávání ivakaftoru se expozice ivakaftoru všeobecně zvýšila u dávek od 25 mg každých 12 hodin do 450 mg každých 12 hodin. Při podávání s jídlem s obsahem tuků se expozice ivakaftoru zvýšila přibližně 2,5násobně až 4násobně. Proto se má ivakaftor podávat s jídlem s obsahem tuku. Medián (rozmezí) hodnot t_{max} činí přibližně 4,0 (3,0; 6,0) hodin při podání s jídlem.

Ivakaftor ve formě granulí (sáčky 2 $\times$ 75 mg) měl při podávání s jídlem s obsahem tuku zdravým dospělým subjektům podobnou biologickou dostupnost jako tableta o síle 150 mg. Poměr geometrických průměrů stanovených metodou nejmenších čtverců (90% CI) granulí oproti tabletám byl 0,951 (0,839; 1,08) pro AUC_{0- ∞} a 0,918 (0,750; 1,12) pro C_{max}. Vliv jídla na absorpci ivakaftoru je u obou lékových forem, tj. tablet a granulí, podobný.

Distribuce

Ivakaftor se přibližně z 99 % váže na plazmatické bílkoviny, primárně na alfa-1-kyselé glykoprotein a albumin. Ivakaftor se neváže na lidské červené krvinky. Po perorálním podávání ivakaftoru v dávce 150 mg každých 12 hodin po dobu 7 dní u zdravých dobrovolníků v nasyceném stavu byla průměrná hodnota ($\pm$ SD) zdánlivého distribučního objemu 353 (122) l.

Biotransformace

Ivakaftor je u člověka výrazně metabolizován. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačují, že je ivakaftor primárně metabolizován enzymem CYP3A. Hlavními dvěma metabolity ivakaftoru u člověka jsou M1 a M6. M1 má přibližně šestinovou potenci ivakaftoru a považuje se za farmakologicky aktivní. M6 má méně než padesátinovou potenci ivakaftoru a nepovažuje se za farmakologicky aktivní.

Účinek heterozygotního genotypu CYP3A4*22 na expozici ivakaftoru je konzistentní s účinkem souběžného podávání slabého inhibitoru CYP3A4, které není klinicky významné. Není nutná žádná úprava dávek ivakaftoru. Očekává se, že účinek u pacientů s homozygotním genotypem CYP3A4*22 je silnější. Nicméně, u těchto pacientů nejsou k dispozici žádné údaje.

Eliminace

Po perorálním podání u zdravých dobrovolníků se většina ivakaftoru (87,8 %) po metabolické přeměně vylučovala ve stolici. Hlavní metabolity M1 a M6 tvořily přibližně 65 % celkové vyloučené dávky (22 % jako M1 a 43 % jako M6). Byla zaznamenána zanedbatelná exkrece ivakaftoru močí v podobě nezměněné parentální látky. Zdánlivý terminální poločas po podání jednorázové dávky v nasyceném stavu byl přibližně 12 hodin. Zdánlivá clearance (CL/F) ivakaftoru byla u zdravých subjektů a pacientů s CF podobná. Průměrná hodnota ($\pm$ SD) CL/F u jednorázové dávky 150 mg byla u zdravých subjektů 17,3 (8,4) l/hod.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika ivakaftoru je s ohledem na čas nebo dávku pohybující se v rozmezí od 25 mg do 250 mg obecně lineární.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Po jednorázové dávce 150 mg ivakaftoru vykázali dospělí pacienti se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa a Puga, skóre 7 až 9) podobnou hodnotu $C_{\max}$ (průměr [$\pm$ SD] 0,735 [0,331] μ g/ml), ale přibližně 2násobný nárůst hodnoty $AUC_{0-\infty}$ ivakaftoru (průměr [$\pm$ SD] 16,80 [6,14] μ g·hod/ml) ve srovnání se zdravými subjekty se stejnými demografickými charakteristikami. Simulace pro předpovězení expozice ivakaftoru v ustáleném stavu ukázaly, že snížením dávky ze 150 mg po 12 hodinách na 150 mg jednou denně budou mít dospělí se středně těžkou poruchou funkce jater srovnatelné hodnoty $C_{\min}$ v ustáleném stavu jako dospělí bez poruchy funkce jater při dávkování 150 mg po 12 hodinách.

Vliv těžké poruchy funkce jater (třídy C podle Childa a Puga, skóre 10 až 15) na farmakokinetiku ivakaftoru nebo v kombinovaném režimu s ivakaftorem/tezakaftorem/elexakaftorem nebyl hodnocen. Míra zvýšení expozice u těchto pacientů je neznámá, ale očekává se, že bude vyšší, než bylo pozorováno u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater.

Pokyny pro správné použití a úpravu dávky najdete v tabulce 3 v bodě 4.2.

Porucha funkce ledvin

Studie farmakokinetiky ivakaftoru nebyly u pacientů s poruchou funkce ledvin provedeny. Ve studii farmakokinetiky ivakaftoru v monoterapii u člověka byla zaznamenána minimální eliminace ivakaftoru a jeho metabolitů močí (v moči bylo zjištěno jen 6,6 % z celkové radioaktivity). Byla zaznamenána zanedbatelná exkrece ivakaftoru močí v podobě nezměněné parentální látky (méně než 0,01 % po podání jednorázové perorální dávky 500 mg).

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin nejsou doporučeny žádné úpravy dávky. Doporučuje se však postupovat s opatrností při podávání ivakaftoru pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) nebo v konečném stadiu renálního onemocnění (viz body 4.2 a 4.4).

Rasa

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy rasa neměla klinicky významný účinek na farmakokinetiku ivakaftoru u pacientů bílé rasy (n = 379) a jiné než bílé rasy (n = 29).

Pohlaví

Farmakokinetické parametry ivakaftoru jsou u mužů a žen podobné.

Starší pacienti

Do klinických studií ivakaftoru v monoterapii nebyl zařazen dostatečný počet pacientů ve věku od 65 let, aby bylo možné určit, zda jsou nebo nejsou farmakokinetické parametry podobné jako u mladších dospělých pacientů.

Pediatrická populace

Předpokládaná expozice ivakaftoru vycházející z pozorovaných koncentrací ivakaftoru ve studiích fáze 2 a 3, stanovená za použití kompartmentové analýzy, je uvedena podle věkových skupin v tabulce 9.

Tabulka 9: Průměrná (SD) expozice ivakaftoru podle věkových skupin

Věková skupina	Dávka	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (µg·hod/ml)
Pacienti ve věku od 1 měsíce do méně než 2 měsíců (≥ 3 kg)*	13,4 mg po 24 h	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
Pacienti ve věku od 2 měsíců do méně než 4 měsíců (≥ 3 kg)*	13,4 mg po 12 h	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
Pacienti ve věku od 4 měsíců do méně než 6 měsíců (≥ 5 kg)*	25 mg po 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
Pacienti ve věku od 6 měsíců do méně než 12 měsíců (≥ 5 kg až < 7 kg) [‡]	25 mg po 12 h	0,336	5,41
Pacienti ve věku od 6 měsíců do méně než 12 měsíců (7 kg až < 14 kg)	50 mg po 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
Pacienti ve věku od 12 měsíců do méně než 24 měsíců (7 kg až < 14 kg)	50 mg po 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
Pacienti ve věku od 12 měsíců do méně než 24 měsíců (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg po 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
Pacienti ve věku od 2 do 5 let (< 14 kg)	50 mg po 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
Pacienti ve věku od 2 do 5 let (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg po 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3, 82)
Pacienti ve věku od 6 do 11 let [§] (≥ 14 kg až < 25 kg)	75 mg po 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
Pacienti ve věku od 6 do 11 let [†] (≥ 25 kg)	150 mg po 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
Pacienti ve věku od 12 do 17 let	150 mg po 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Dospělí (≥ 18 let)	150 mg po 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Pacienti ve věku 1 měsíc až méně než 6 měsíců byli v gestačním věku ≥ 37 týdnů.
[†] Expozice pacientů ve věku od 1 měsíce do méně než 4 měsíců jsou odhadnuté na základě simulací z farmakokinetického modelu založeného na fyziologii, ve kterém byly použity údaje získané v této věkové skupině.
[‡] Hodnoty založené na údajích od jednoho pacienta; směrodatná odchylka nebyla udána.
[§] Expozice pacientů ve věku od 6 let do 11 let jsou odhadnuté na základě simulace z populačního farmakokinetického modelu, ve kterém byly použity údaje získané v této věkové skupině.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Těhotenství a fertilita

Ivakaftor je spojován s mírným poklesem hmotnosti semenných váčků, se snížením celkového indexu fertility a počtu březostí u samic pářících se s léčenými samci a významným snížením počtu žlutých tělísek a implantačních míst s následným snížením průměrné velikosti vrhu a průměrného počtu životaschopných

embryí na vrh léčených samic. Hladina, při které ještě nebyl pozorován nežádoucí účinek (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) na zjišťované parametry fertility je na úrovni expozice odpovídající přibližně 4násobku systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů při podávání ivakaftoru v monoterapii dospělým lidem v maximální doporučené dávce pro člověka (*Maximum Recommended Human Dose* – MRHD). U březích potkanů a králíků byl pozorován přestup ivakaftoru přes placentu.

Perinatální a postnatální vývoj

Ivakaftor snižoval indexy přežití a laktace a způsobil snížení tělesné hmotnosti mláďat. Hodnota NOAEL pro životaschopnost a růst potomků je na úrovni expozice odpovídající přibližně 3násobku systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů při podávání ivakaftoru v monoterapii dospělým lidem v MRHD.

Studie u juvenilních zvířat

Nálezy katarakty byly pozorovány u juvenilních potkanů, kterým byly od 7. do 35. dne po porodu podávány dávky ivakaftoru odpovídající expozici 0,22násobku MRHD vycházející ze systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů při podávání ivakaftoru v monoterapii. Tento nález nebyl pozorován u plodů samic potkanů, které byly léčeny ivakaftorem 7. až 17. den březosti, u mláďat potkanů, která byla exponována ivakaftoru příjmem mléka do 20. dne po porodu, u potkanů starých 7 týdnů ani u psů starých 3,5 až 5 měsíců léčených ivakaftorem. Možná relevance těchto nálezů pro člověka není známá.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza 102 (E 460i)
monohydrát laktózy usušený rozprášením
povidon K 30
poloxamer 188
sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
natrium-lauryl-sulfát
koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203)
uhličitan vápenatý (E 170)
makrogol (E 1521)
mastek (E 533b)
hlinitý lak indigokarmínu (E 132).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE/PVC-Al blistry v krabičce obsahující 28 a 56 potahovaných tablet.

PVC/ PCTFE /PVC-Al perforované jednodávkové blistry v krabičce obsahující 28x1 a 56x1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 87/297/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 6. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 6. 2026