

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di ivacaftor.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 167,2 mg di lattosio (come monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compresse rivestite con film a forma di capsula, di colore azzurro, con "V 150" stampato in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro (16,5 mm x 8,4 mm in forma di compressa modificata).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kalydeco compresse è indicato per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari e superiore a 6 anni e di peso pari o superiore a 25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Kalydeco compresse è indicato inoltre per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari e superiore a 18 anni, che hanno una mutazione *R117H* nel gene *CFTR* (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Kalydeco compresse è indicato anche in un regime di associazione con tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg compresse per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) di età pari e superiore a 12 anni, omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G*, e *3849+10kbC→T*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kalydeco deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica. Se il genotipo del paziente non è noto, la presenza di una mutazione indicata nel gene *CFTR* deve essere confermata, prima di iniziare il trattamento, con un metodo di genotipizzazione accurato e validato (vedere paragrafo 4.1). La fase della variante poli-T identificata con la mutazione *R117H* deve essere determinata in conformità alle raccomandazioni cliniche locali.

Posologia

Kalydeco in monoterapia

La dose raccomandata per adulti, adolescenti e bambini di 6 anni di età e oltre e di peso pari o superiore a 25 kg è una compressa di Kalydeco 150 mg, assunta per via orale ogni 12 ore (dose giornaliera totale 300 mg) con alimenti contenenti grassi (vedere Modo di somministrazione).

Kalydeco in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor

La dose raccomandata per adulti e adolescenti di 12 anni di età e oltre è una compressa di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg assunta alla mattina e una compressa di Kalydeco 150 mg assunta alla sera, a circa 12 ore di distanza, con alimenti contenenti grassi (vedere Modo di somministrazione).

Dimenticanza di una dose

Se il paziente si accorge di avere dimenticato una dose entro 6 ore dall'ora di assunzione abituale, deve essere avvisato di prendere la dose non appena possibile e di prendere poi quella successiva all'ora prevista. Se sono trascorse più di 6 ore dall'ora di assunzione abituale della dose, si deve avvisare il paziente di attendere fino alla dose successiva prevista.

I pazienti trattati con Kalydeco in associazione con tezacaftor/ivacaftor devono essere avvisati di non prendere più di una dose dell'una o dell'altra compressa contemporaneamente.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A

Kalydeco in monoterapia

In caso di somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina), la dose di Kalydeco deve essere ridotta a 150 mg due volte la settimana (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (ad es. fluconazolo, eritromicina), la dose di Kalydeco deve essere ridotta a 150 mg una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Kalydeco in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor

In caso di uso concomitante con forti inibitori del CYP3A, la dose serale di Kalydeco non deve essere somministrata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Deve essere assunta una compressa di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.

In caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A, la dose di Kalydeco e di tezacaftor/ivacaftor deve essere aggiustata secondo le raccomandazioni riportate nella Tabella 1 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Tabella 1: Raccomandazioni posologiche per l'uso concomitante con moderati inibitori del CYP3A				
	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4*
Dose della mattina				
Compressa di tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg	✓	-	✓	-
Compressa di ivacaftor 150 mg	-	✓	-	✓
Dose della sera				
Compressa di ivacaftor 150 mg	-	-	-	-
*Continuare la somministrazione con tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg o ivacaftor 150 mg compresse a giorni alterni.				

Popolazioni speciali

Anziani

Sono disponibili dati molto limitati per i pazienti anziani trattati con ivacaftor (somministrato in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor). Non si ritiene necessario un aggiustamento della

dose se non in presenza di una concomitante compromissione epatica moderata. Si raccomanda cautela nei pazienti con compromissione renale grave o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Si raccomanda cautela in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A). Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B), la dose deve essere ridotta (vedere Tabella 2). Non c'è esperienza sull'uso di Kalydeco in monoterapia o in associazione con tezacaftor/ivacaftor in pazienti con compromissione epatica grave. Pertanto, l'uso di Kalydeco in tali pazienti non è raccomandato a meno che i benefici non superino i rischi (vedere Tabella 2 e paragrafi 4.4 e 5.2).

	Kalydeco in monoterapia	Kalydeco in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor
Lieve (Child-Pugh Classe A)	Nessun aggiustamento della dose	Nessun aggiustamento della dose
Moderata (Child-Pugh Classe B)	Una compressa di ivacaftor 150 mg una volta al giorno	Una compressa di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una volta al giorno
Grave (Child-Pugh Classe C)	Dose iniziale: una compressa di ivacaftor 150 mg a giorni alterni. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità	Dose iniziale: una compressa di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una volta al giorno. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kalydeco in monoterapia nei bambini di età inferiore a 2 anni con una mutazione di gating (di classe III) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Una dose appropriata per i bambini di età inferiore a 6 anni e di peso inferiore a 25 kg non può essere ottenuta con Kalydeco compresse.

L'efficacia di Kalydeco in monoterapia in pazienti di età inferiore a 18 anni con una mutazione *R117H* nel gene *CFTR* non è stata stabilita. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

La sicurezza e l'efficacia di Kalydeco in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale. I pazienti devono essere avvisati di ingerire le compresse intere. Le compresse non devono essere masticate, frantumate o spezzate prima dell'ingestione.

Kalydeco compresse deve essere assunto con alimenti contenenti grassi.

Gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo o arancia amara devono essere evitati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Solo pazienti con FC che avevano una mutazione di gating (di classe III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* o una mutazione *R117H* in almeno un allele del gene *CFTR* sono stati inclusi negli studi 1, 2, 5 e 6 (vedere paragrafo 5.1).

Nello studio 5 sono stati inclusi quattro pazienti con mutazione *G970R*. In tre dei quattro pazienti, la variazione al test del cloruro nel sudore è stata < 5 mmol/l e questo gruppo non ha dimostrato un miglioramento clinicamente rilevante del FEV₁ dopo 8 settimane di trattamento. Non è stato possibile stabilire l'efficacia clinica nei pazienti con mutazione *G970R* del gene *CFTR* (vedere paragrafo 5.1).

I risultati di efficacia derivati da uno studio di Fase 2, in pazienti con FC omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, non hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa del FEV₁ nell'arco delle 16 settimane di trattamento con ivacaftor, rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, l'uso di Kalydeco in monoterapia in questi pazienti non è raccomandato.

L'efficacia non è stata dimostrata nei pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni affetti da FC con una mutazione *R117H*, mentre solo due pazienti adolescenti sono stati arruolati nello studio 6 (vedere paragrafo 5.1).

Minori evidenze di un effetto positivo di ivacaftor sono state osservate per i pazienti con una mutazione *R117H-7T* associata a malattia meno severa (vedere paragrafo 5.1). Ove possibile, deve essere determinata la fase della variante poli-T identificata con la mutazione *R117H*, perché può essere utile nel considerare la possibilità di trattamento dei pazienti che presentano una mutazione *R117H* (vedere paragrafo 4.2).

Kalydeco in associazione con tezacaftor/ivacaftor non deve essere prescritto in pazienti affetti da FC eterozigoti per la mutazione *F508del* e che presentano una seconda mutazione del *CFTR* non elencata nel paragrafo 4.1.

Effetto sui test della funzione epatica

Un moderato aumento delle transaminasi (alanina transaminasi [ALT] o aspartato transaminasi [AST]) è comune nei soggetti con FC. Aumenti delle transaminasi sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con ivacaftor in monoterapia e in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor. Pertanto, si raccomanda di eseguire i test della funzione epatica per tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con ivacaftor, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per tutti i pazienti con anamnesi positiva per livelli di transaminasi elevati si deve considerare un monitoraggio più frequente dei test della funzione epatica. In caso di aumenti significativi delle transaminasi (ad es. pazienti con ALT o AST > 5 volte il limite superiore della norma (ULN) o ALT o AST > 3 volte l'ULN con bilirubina > 2 volte l'ULN), la somministrazione deve essere interrotta e i test di laboratorio devono essere tenuti sotto attenta osservazione fino alla risoluzione delle anomalie. Dopo la risoluzione dell'aumento delle transaminasi, si devono considerare i benefici e i rischi della ripresa del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

L'uso di ivacaftor, in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor, non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica grave, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

Si raccomanda cautela nell'uso di ivacaftor, in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor, in pazienti con compromissione renale grave o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

Ivacaftor, in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor, non è stato studiato in pazienti con FC sottoposti a trapianto d'organo. Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato. Vedere il paragrafo 4.5 per le interazioni con ciclosporina o tacrolimus.

Interazioni con altri medicinali

Induttori del CYP3A

L'esposizione a ivacaftor può essere ridotta dall'uso concomitante di induttori del CYP3A, con conseguente potenziale perdita di efficacia di ivacaftor. Pertanto, non è raccomandata la somministrazione concomitante di Kalydeco (in monoterapia o in associazione con tezacaftor/ivacaftor) con forti induttori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori del CYP3A

La dose di Kalydeco (in monoterapia o in associazione con tezacaftor/ivacaftor) deve essere aggiustata in caso di somministrazione concomitante con forti o moderati inibitori del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Cataratta

Casi di opacità del cristallino non congenita, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici trattati con ivacaftor in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (quali uso di corticosteroidi ed esposizione a radiazioni), non si può escludere un possibile rischio imputabile al trattamento. Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con ivacaftor, in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor, si raccomandano esami oftalmologici al basale e durante il trattamento (vedere paragrafo 5.3).

Lattosio

Kalydeco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ivacaftor è un substrato di CYP3A4 e CYP3A5. È un debole inibitore del CYP3A e della P-gp e un potenziale inibitore del CYP2C9. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che ivacaftor non è un substrato per OATP1B1, OATP1B3 o P-gp. Non è noto se ivacaftor e/o i suoi metaboliti siano substrati della BCRP.

Medicinali che influiscono sulla farmacocinetica di ivacaftor:

Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di ivacaftor con rifampicina, un potente induttore del CYP3A, ha ridotto l'esposizione a ivacaftor (AUC) dell'89% e quella a idrossimetil-ivacaftor (M1) in misura minore rispetto a ivacaftor. La somministrazione concomitante di Kalydeco (in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor) con potenti induttori del CYP3A, come rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Non si raccomanda un aggiustamento della dose quando Kalydeco (in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor) viene somministrato in concomitanza con moderati o deboli induttori del CYP3A.

Inibitori del CYP3A

Ivacaftor è un substrato sensibile del CYP3A. La somministrazione concomitante con ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a ivacaftor (misurata come area sotto la curva [AUC]) di 8,5 volte e quella a M1 in misura minore rispetto a ivacaftor. Si raccomanda una riduzione della

dose di Kalydeco (in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor) in caso di somministrazione concomitante con potenti inibitori del CYP3A, come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La somministrazione concomitante con fluconazolo, un moderato inibitore del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a ivacaftor di 3 volte e quella a M1 in misura minore rispetto a ivacaftor. Si raccomanda una riduzione della dose di Kalydeco (in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor) per i pazienti che assumono moderati inibitori del CYP3A in associazione, come fluconazolo ed eritromicina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La co-somministrazione di ivacaftor con succo di pompelmo, che contiene uno o più componenti che inibiscono moderatamente il CYP3A, può aumentare l'esposizione a ivacaftor. Gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo o arancia amara devono essere evitati durante il trattamento con Kalydeco (in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor, vedere paragrafo 4.2).

Ciprofloxacina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e ivacaftor non ha influito sull'esposizione di ivacaftor. Non è necessario un aggiustamento della dose nel caso in cui Kalydeco (in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor) sia somministrato in concomitanza con ciprofloxacina.

Medicinali influenzati da ivacaftor:

La somministrazione di ivacaftor può aumentare l'esposizione sistemica dei medicinali che sono substrati sensibili del CYP3A e/o della P-gp, e/o del CYP2C9, e ciò può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse.

Substrati del CYP2C9

Ivacaftor può inibire il CYP2C9. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR) durante la somministrazione concomitante di warfarin con Kalydeco (in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor). Altri medicinali per cui l'esposizione può risultare aumentata comprendono glimepiride e glipizide; questi medicinali devono essere usati con cautela.

Digossina e altri substrati della P-gp

La somministrazione concomitante con digossina, un substrato sensibile della P-gp, ha aumentato l'esposizione a digossina di 1,3 volte, coerentemente con una debole inibizione della P-gp da parte di ivacaftor. La somministrazione di Kalydeco (in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor) può aumentare l'esposizione sistemica dei medicinali che sono substrati sensibili della P-gp, e ciò può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse. Si raccomandano cautela e un opportuno monitoraggio durante la somministrazione concomitante con digossina o altri substrati della P-gp con indice terapeutico ristretto, quali ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus.

Substrati del CYP3A

La somministrazione concomitante con midazolam (orale), un substrato sensibile del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a midazolam di 1,5 volte, coerentemente con una debole inibizione del CYP3A da parte di ivacaftor. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose dei substrati del CYP3A, quali midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam, se essi vengono co-somministrati con ivacaftor (in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor).

Contraccettivi ormonali

Ivacaftor (in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor) è stato studiato con un contraccettivo orale a base di estrogeni/progesterone e non ha dimostrato alcun effetto significativo sull'esposizione del contraccettivo orale. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ivacaftor in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Kalydeco durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ivacaftor e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di ivacaftor nel latte di femmine di ratto in allattamento. Pertanto, il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Kalydeco tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati riguardo all'effetto di ivacaftor sulla fertilità negli esseri umani. Ivacaftor ha avuto un effetto sulla fertilità nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kalydeco altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ivacaftor può causare capogiro (vedere paragrafo 4.8); pertanto, i pazienti che manifestano capogiro devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni comparse nei pazienti di età pari e superiore a 6 anni trattati con ivacaftor, negli studi di Fase 3 controllati verso placebo combinati, della durata di 48 settimane, che si sono verificate con un'incidenza di almeno il 3% e fino al 9% più elevata rispetto al braccio placebo, sono state cefalea (23,9%), dolore orofaringeo (22,0%), infezione delle vie respiratorie superiori (22,0%), congestione nasale (20,2%), dolore addominale (15,6%), nasofaringite (14,7%), diarrea (12,8%), capogiro (9,2%), eruzione cutanea (12,8%) e batteri nell'escreato (12,8%). Aumenti delle transaminasi si sono verificati nel 12,8% dei pazienti trattati con ivacaftor, rispetto all'11,5% dei pazienti trattati con placebo.

Nei pazienti di età compresa fra 2 e meno di 6 anni, le reazioni avverse più comuni sono state congestione nasale (26,5%), infezione delle vie respiratorie superiori (23,5%), aumenti delle transaminasi (14,7%), eruzione cutanea (11,8%) e batteri nell'escreato (11,8%).

Le reazioni avverse serie nei pazienti trattati con ivacaftor includevano dolore addominale e aumenti delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 3 riflette le reazioni avverse osservate con ivacaftor in monoterapia negli studi clinici (studi controllati verso placebo e non controllati), in cui la durata dell'esposizione a ivacaftor andava da 16 settimane a 144 settimane. Nella Tabella 3 sono riportate anche le ulteriori reazioni avverse osservate con ivacaftor in associazione con tezacaftor/ivacaftor. La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 3. Reazioni avverse nei pazienti trattati con ivacaftor in monoterapia o in associazione con tezacaftor		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	molto comune
	Nasofaringite	molto comune
	Rinite	comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	molto comune
	Capogiro	molto comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otalgia	comune
	Fastidio auricolare	comune
	Tinnito	comune
	Iperemia della membrana timpanica	comune
	Disturbo vestibolare	comune
	Congestione auricolare	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo	molto comune
	Congestione nasale	molto comune
	Congestione sinusale	comune
	Eritema faringeo	comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	molto comune
	Diarrea	molto comune
	Nausea*	comune
Patologie epatobiliari	Aumenti delle transaminasi	molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	molto comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Massa in sede mammaria	comune
	Infiammazione mammaria	non comune
	Ginecomastia	non comune
	Patologia del capezzolo	non comune
	Dolore del capezzolo	non comune
Esami diagnostici	Batteri nell'escreato	molto comune

* Reazioni avverse e frequenze segnalate solo negli studi clinici con ivacaftor in associazione con tezacaftor/ivacaftor.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie epatobiliari

Aumento delle transaminasi

Durante gli studi 1 e 2 controllati verso placebo della durata di 48 settimane di ivacaftor in monoterapia, in pazienti di età pari e superiore a 6 anni, l'incidenza dei livelli massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente del 3,7%, 3,7% e 8,3% nei pazienti trattati con ivacaftor e dell'1,0%, 1,9% e 8,7% nei pazienti trattati con placebo. Due pazienti, uno trattato con placebo e uno con ivacaftor, hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa dell'aumento delle transaminasi, in ciascun caso > 8 volte l'ULN. Nessun paziente che ha ricevuto ivacaftor ha avuto un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN. Nei pazienti trattati con ivacaftor, la maggior parte degli aumenti delle transaminasi fino a 5 volte l'ULN si è risolta senza interruzione del trattamento. La somministrazione di ivacaftor è stata interrotta nella maggior parte dei pazienti con aumenti delle transaminasi > 5 volte l'ULN. In tutti i casi in cui il trattamento con ivacaftor è stato interrotto per via dell'aumento delle transaminasi e successivamente ripreso, è stato possibile proseguire con successo la somministrazione di ivacaftor (vedere paragrafo 4.4).

Durante gli studi clinici di Fase 3 controllati verso placebo (fino a 24 settimane) di ivacaftor in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 volte l'ULN è risultata simile nei pazienti trattati con tezacaftor/ivacaftor in associazione con ivacaftor e nei pazienti trattati con placebo; 0,2%, 1,0% e 3,4% nei pazienti trattati con tezacaftor/ivacaftor in associazione con ivacaftor e 0,4%, 1,0% e 3,4% nei pazienti trattati con placebo. Un paziente (0,2%) in terapia e 2 pazienti (0,4%) nel gruppo placebo hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa di un aumento delle transaminasi. Nessun paziente del gruppo tezacaftor/ivacaftor ha interrotto il trattamento per l'aumento delle transaminasi.

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza di ivacaftor in monoterapia sono stati valutati in 34 pazienti di età compresa fra 2 e meno di 6 anni, 61 pazienti di età compresa fra 6 e meno di 12 anni e 94 pazienti di età compresa fra 12 e meno di 18 anni. I dati di sicurezza di ivacaftor in associazione con tezacaftor/ivacaftor sono stati valutati in 98 pazienti di età compresa fra 12 e meno di 18 anni.

Generalmente il profilo di sicurezza è coerente fra i bambini e gli adolescenti, ed è inoltre coerente con i pazienti adulti.

Durante lo studio clinico di Fase 3 in aperto della durata di 24 settimane di ivacaftor in monoterapia, condotto in 34 pazienti da 2 a meno di 6 anni di età (studio 7), l'incidenza di pazienti che manifestavano un aumento delle transaminasi (ALT o AST) > 3 volte l'ULN è stata del 14,7% (5/34). Tutti i 5 pazienti hanno avuto livelli massimi di ALT o AST > 8 volte l'ULN, che sono tornati ai livelli del basale dopo la sospensione della somministrazione di ivacaftor granulato. Il trattamento con ivacaftor è stato interrotto definitivamente in un paziente. Nei bambini di età compresa fra 6 e meno di 12 anni, l'incidenza dei pazienti con aumenti delle transaminasi (ALT o AST) > 3 volte l'ULN è stata del 15,0% (6/40) nei pazienti trattati con ivacaftor e del 14,6% (6/41) nei pazienti che hanno ricevuto placebo. Un singolo paziente trattato con ivacaftor (2,5%) in questa fascia di età ha avuto un aumento delle ALT e AST > 8 volte l'ULN. Gli aumenti massimi nei test di funzionalità epatica (LFT) (AST o ALT) sono stati generalmente superiori nei soggetti pediatrici, rispetto a quelli in età più matura. In quasi tutti i casi di interruzione del trattamento a causa degli aumenti delle transaminasi e successiva ripresa, è stato possibile riprendere la somministrazione di ivacaftor con successo (vedere paragrafo 4.4). Sono stati osservati casi indicativi di *rechallenge* positivo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di ivacaftor. Il trattamento del sovradosaggio consiste in misure di supporto generali, quali il monitoraggio dei parametri vitali, dei test della funzione epatica e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri preparati per il sistema respiratorio, codice ATC: R07AX02

Meccanismo d'azione

Ivacaftor è un potenziatore della proteina CFTR, vale a dire che ivacaftor *in vitro* aumenta il gating del canale CFTR per potenziare il trasporto di cloruro in specifiche mutazioni di gating (elencate al paragrafo 4.1) con ridotta probabilità di apertura del canale rispetto al CFTR normale. Ivacaftor ha

potenziato inoltre la probabilità di apertura del canale di R117H-CFTR, che ha sia una bassa probabilità di apertura del canale (gating) sia una ridotta ampiezza della corrente attraverso il canale (conduttanza).

Le risposte *in vitro* osservate in esperimenti di *patch clamp* a canale singolo, utilizzando frammenti di membrana provenienti da cellule di roditori che esprimono forme di CFTR mutanti, non corrispondono necessariamente alla risposta farmacodinamica *in vivo* (ad es. cloruro nel sudore) o al beneficio clinico. L'esatto meccanismo che induce ivacaftor a potenziare l'attività di gating delle forme normali e di alcune forme mutanti di CFTR in questo sistema non è stato completamente chiarito.

Effetti farmacodinamici

Ivacaftor in monoterapia

Negli studi 1 e 2 in pazienti con mutazione *G551D* in un allele del gene *CFTR*, ivacaftor ha prodotto riduzioni della concentrazione di cloruro nel sudore rapide (15 giorni), sostanziali (la variazione media del cloruro nel sudore, dal basale alla Settimana 24, è stata rispettivamente -48 mmol/l [IC al 95% -51, -45] e -54 mmol/l [IC al 95% -62, -47]) e mantenute (per 48 settimane).

Nello studio 5, parte 1, in pazienti che avevano una mutazione di gating non-*G551D* nel gene *CFTR*, il trattamento con ivacaftor ha prodotto una rapida (15 giorni) e sostanziale variazione media del cloruro nel sudore, rispetto al basale, di -49 mmol/l (IC al 95% -57, -41), per 8 settimane di trattamento. Tuttavia, nei pazienti con mutazione *G970R-CFTR*, la variazione assoluta media (DS) del cloruro nel sudore alla Settimana 8 è stata di -6,25 (6,55) mmol/l. Risultati simili alla parte 1 sono stati osservati nella parte 2 dello studio. Alla visita di follow-up a 4 settimane (4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor), i valori medi del cloruro nel sudore per ogni gruppo tendevano verso i livelli precedenti al trattamento.

Nello studio 6, condotto in pazienti con FC di età pari o superiore a 6 anni che avevano una mutazione *R117H* nel gene *CFTR*, la differenza di trattamento nella variazione media del cloruro nel sudore, dal basale fino a 24 settimane di trattamento, è stata -24 mmol/l (IC al 95% -28, -20).

Ivacaftor in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor

Nei pazienti omozigoti per la mutazione *F508del*, la differenza di trattamento fra ivacaftor in associazione con tezacaftor/ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media del cloruro nel sudore, dal basale alla settimana 24, è stata pari a -10,1 mmol/l (IC al 95%: -11,4, -8,8).

Nei pazienti eterozigoti per la mutazione *F508del* e una seconda mutazione associata con attività di CFTR residua, la differenza di trattamento fra ivacaftor in associazione con tezacaftor/ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media del cloruro nel sudore, dal basale alla settimana 8, è stata pari a -9,5 mmol/l (IC al 95%: -11,7, -7,3) tra ivacaftor in associazione con tezacaftor/ivacaftor e placebo, e -4,5 mmol/l (IC al 95%: -6,7, -2,3) tra ivacaftor e placebo.

Efficacia e sicurezza clinica

Kalydeco in monoterapia

Studio 1 e 2: studi in pazienti con FC con mutazioni di gating G551D

L'efficacia di Kalydeco è stata valutata in due studi di Fase 3 multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo su pazienti clinicamente stabili affetti da FC, che presentavano la mutazione *G551D* nel gene *CFTR* in almeno 1 allele e avevano una previsione di FEV₁ ≥ 40%.

In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 150 mg di ivacaftor o il placebo ogni 12 ore, con alimenti contenenti grassi, per 48 settimane, in aggiunta alle terapie per la FC già prescritte (ad es. tobramicina, dornase alfa). Non era consentito l'uso di cloruro di sodio ipertonico per inalazione.

Lo studio 1 ha valutato 161 pazienti di età pari o superiore a 12 anni: 122 (75,8%) pazienti avevano la mutazione *F508del* nel secondo allele. All'inizio dello studio, i pazienti del gruppo placebo utilizzavano alcuni medicinali con una frequenza più elevata rispetto al gruppo ivacaftor. Questi medicinali

comprendevano dornase alfa (73,1% vs. 65,1%), salbutamolo (53,8% vs. 42,2%), tobramicina (44,9% vs. 33,7%) e salmeterolo/fluticasone (41,0% vs. 27,7%). Al basale, il FEV₁ medio previsto era del 63,6% (intervallo: da 31,6% a 98,2%) e l'età media era 26 anni (intervallo: da 12 a 53 anni).

Lo studio 2 ha valutato 52 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni allo screening; il peso corporeo medio (DS) era 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) pazienti avevano la mutazione *F508del* nel secondo allele. Al basale, il FEV₁ medio previsto era dell'84,2% (intervallo: da 44,0% a 133,8%) e l'età media era 9 anni (intervallo: da 6 a 12 anni); 8 (30,8%) pazienti nel gruppo placebo e 4 (15,4%) pazienti nel gruppo ivacaftor avevano un FEV₁ previsto inferiore al 70% al basale.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era la variazione assoluta media dal basale del FEV₁ percentuale previsto, nell'arco di 24 settimane di trattamento.

La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV₁ percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, era di 10,6 punti percentuali (8,6, 12,6) nello studio 1 e di 12,5 punti percentuali (6,6, 18,3) nello studio 2. La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione media relativa (IC al 95%) del FEV₁ percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, era del 17,1% (13,9, 20,2) nello studio 1 e del 15,8% (8,4, 23,2) nello studio 2. La variazione media del FEV₁ (l), dal basale alla Settimana 24, è stata 0,37 l nel gruppo ivacaftor e 0,01 l nel gruppo placebo nello studio 1, e 0,30 l nel gruppo ivacaftor e 0,07 l nel gruppo placebo nello studio 2. In entrambi gli studi, il miglioramento del FEV₁ è stato di rapida insorgenza (Giorno 15) e mantenuto per tutte le 48 settimane.

La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV₁ percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, nei pazienti da 12 a 17 anni di età nello studio 1 era di 11,9 punti percentuali (5,9, 17,9). La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV₁ percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, nei pazienti con FEV₁ previsto al basale superiore al 90% nello studio 2 era di 6,9 punti percentuali (-3,8, 17,6).

I risultati per gli endpoint secondari clinicamente rilevanti sono riportati nella Tabella 4.

Tabella 4. Effetto di ivacaftor su altri endpoint di efficacia negli studi 1 e 2				
Studio 1			Studio 2	
Endpoint	Differenza tra i trattamenti^a (IC al 95%)	Valore p	Differenza tra i trattamenti^a (IC al 95%)	Valore p
Variazione assoluta media rispetto al basale del punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R^b (punti)^c				
Fino alla Settimana 24	8,1 (4,7, 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Fino alla Settimana 48	8,6 (5,3, 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Rischio relativo di esacerbazione polmonare				
Fino alla Settimana 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Fino alla Settimana 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Variazione assoluta media rispetto al basale del peso corporeo (kg)				
Alla Settimana 24	2,8 (1,8, 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
Alla Settimana 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Variazione media rispetto al basale dell'IMC (kg/m²)				
Alla Settimana 24	0,94 (0,62, 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Alla Settimana 48	0,93 (0,48, 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Variazione media rispetto al basale degli z-score				
z-score del peso per età alla Settimana 48 ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	<0,0001
z-score dell'IMC per età alla Settimana 48 ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	<0,0001
IC: intervallo di confidenza; NA: non analizzato per via della bassa incidenza di eventi				
^a Differenza tra i trattamenti = effetto di ivacaftor – effetto del placebo				
^b CFQ-R: il Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised è un questionario per la misurazione della qualità della vita correlata alla salute, specifico per la FC				
^c I dati dello Studio 1 sono stati combinati dal CFQ-R per adulti/adolescenti e dal CFQ-R per bambini di 12-13 anni; i dati dello Studio 2 sono stati ottenuti dal CFQ-R per bambini di 6-11 anni				
^d Hazard ratio per il tempo alla prima esacerbazione polmonare				
^e Nei soggetti al di sotto di 20 anni di età (curve di crescita CDC)				

Studio 5: studio in pazienti con FC con mutazioni di gating non-G551D

Lo studio 5 era uno studio crossover di Fase 3, in due parti, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (parte 1), seguito da un periodo di estensione in aperto di 16 settimane (parte 2), per valutare l'efficacia e la sicurezza di ivacaftor nei pazienti con FC di età pari e superiore a 6 anni che hanno una mutazione di gating non-G551D nel gene *CFTR* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* o *G1349D*).

Nella parte 1, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 150 mg di ivacaftor o il placebo ogni 12 ore, con alimenti contenenti grassi, per 8 settimane, in aggiunta alle terapie per la FC già prescritte, e sono passati all'altro trattamento per le seconde 8 settimane dopo un periodo di washout di 4-8 settimane. Non era consentito l'uso di soluzione fisiologica ipertonica per inalazione. Nella parte 2, tutti i pazienti hanno ricevuto ivacaftor come indicato nella parte 1 per ulteriori 16 settimane. La durata del trattamento continuo con ivacaftor è stata di 24 settimane per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento placebo/ivacaftor nella parte 1 e di 16 settimane per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento ivacaftor/placebo nella parte 1.

Sono stati arruolati trentanove pazienti (età media 23 anni), con FEV₁ al basale previsto ≥ 40% (FEV₁ medio previsto 78% [intervallo: da 43% a 119%]). Il sessantadue per cento (24/39) di loro presentava la mutazione *F508del-CFTR* nel secondo allele. In totale 36 pazienti hanno proseguito verso la parte 2 (18 per sequenza di trattamento).

Nella parte 1 dello studio 5, il FEV₁ medio percentuale previsto al basale, nei pazienti trattati con placebo, era del 79,3%, mentre nei pazienti trattati con ivacaftor questo valore era pari al 76,4%. Il valore medio complessivo post-basale era rispettivamente del 76,0% e dell'83,7%. La variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 8, del FEV₁ percentuale previsto (endpoint primario di efficacia) era del 7,5% nel periodo di trattamento con ivacaftor e di -3,2% nel periodo di trattamento con placebo. La differenza di trattamento osservata (IC al 95%) tra ivacaftor e placebo è stata del 10,7% (7,3, 14,1) (*p* < 0,0001).

L'effetto di ivacaftor nella popolazione generale dello studio 5 (inclusi gli endpoint secondari variazione assoluta dell'IMC a 8 settimane di trattamento e variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R per 8 settimane di trattamento) e per mutazione individuale (variazione assoluta del cloruro nel sudore e del FEV₁ percentuale previsto alla Settimana 8) è riportato nella Tabella 5. Sulla base della risposta clinica (FEV₁ percentuale previsto) e farmacodinamica (cloruro nel sudore) a ivacaftor, non è stato possibile stabilire l'efficacia nei pazienti con mutazione *G970R*.

Tabella 5. Effetto di ivacaftor sulle variabili di efficacia nella popolazione generale e per specifiche mutazioni del <i>CFTR</i>		
Variazione assoluta del FEV₁ previsto	IMC (kg/m²)	Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R (punti)
Fino alla Settimana 8	Alla Settimana 8	Fino alla Settimana 8
Tutti i pazienti (N = 39) Risultati riportati come variazione media (IC al 95%) rispetto al basale pazienti trattati con ivacaftor vs placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Pazienti raggruppati per tipi di mutazione (n)		
Risultati riportati come variazione media (minimo, massimo) rispetto al basale per i pazienti trattati con ivacaftor alla Settimana 8*:		
Mutazione (n)	Variazione assoluta del cloruro nel sudore (mmol/l)	Variazione assoluta del FEV₁ percentuale previsto (punti percentuali)
	Alla Settimana 8	Alla Settimana 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* I test statistici non sono stati eseguiti a causa dei numeri limitati per le mutazioni individuali.
† Rispecchia i risultati dell'unico paziente con mutazione *G551S* con dati al punto di rilevazione temporale di 8 settimane.
†† n = 3 per l'analisi della variazione assoluta del cloruro nel sudore

Nella parte 2 dello studio 5, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto dopo 16 settimane di trattamento continuo con ivacaftor (pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento ivacaftor/placebo nella parte 1) è stata del 10,4% (13,2%). Alla visita di follow-up, 4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto, rispetto

alla Settimana 16 della parte 2, è stata di -5,9% (9,4%). Per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento placebo/ivacaftor nella parte 1 vi è stata un'ulteriore variazione media (DS) del 3,3% (9,3%) nel FEV₁ percentuale previsto dopo ulteriori 16 settimane di trattamento con ivacaftor. Alla visita di follow-up, 4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto, rispetto alla Settimana 16 della parte 2, è stata di -7,4% (5,5%).

Studio 3: Studio in pazienti con FC con mutazione F508del nel gene CFTR

Lo studio 3 (parte A) è uno studio di Fase 2 randomizzato in rapporto 4:1, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, della durata di 16 settimane di ivacaftor (150 mg ogni 12 ore), condotto in 140 pazienti con FC di età pari e superiore a 12 anni, omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR e con FEV₁ previsto ≥ 40%.

La variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 16, del FEV₁ percentuale previsto (endpoint primario di efficacia) era di 1,5 punti percentuali nel gruppo ivacaftor e di -0,2 punti percentuali nel gruppo placebo. La differenza tra i trattamenti stimata per ivacaftor vs. placebo era di 1,7 punti percentuali (IC al 95% -0,6, 4,1); questa differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,15$).

Studio 4: studio di estensione in aperto

Nello studio 4 i pazienti che avevano completato il trattamento negli studi 1 e 2 con placebo sono stati trasferiti a ivacaftor, mentre i pazienti trattati con ivacaftor hanno continuato a riceverlo per un minimo di 96 settimane; vale a dire che la durata di trattamento con ivacaftor è stata di almeno 96 settimane per i pazienti nel gruppo placebo/ivacaftor e di almeno 144 settimane per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor.

Centoquarantaquattro (144) pazienti dello studio 1 sono passati allo studio 4, 67 nel gruppo placebo/ivacaftor e 77 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor. Quarantotto (48) pazienti dello studio 2 sono passati allo studio 4, 22 nel gruppo placebo/ivacaftor e 26 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor.

La Tabella 6 mostra i risultati della variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto per entrambi i gruppi di pazienti. Per i pazienti del gruppo placebo/ivacaftor, il FEV₁ percentuale previsto al basale è quello dello studio 4, mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor il valore basale è quello degli studi 1 e 2.

Tabella 6. Effetto di ivacaftor sul FEV₁ percentuale previsto nello studio 4			
Studio iniziale e gruppo di trattamento	Durata del trattamento con ivacaftor (Settimane)	Variazione assoluta rispetto al basale del FEV₁ percentuale previsto (punti percentuali)	
		N	Media (DS)
Studio 1			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Studio 2			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)
* Il trattamento ha avuto luogo durante lo studio di Fase 3 in cieco, controllato, della durata di 48 settimane.			
† Variazione rispetto al basale dello studio precedente, dopo 48 settimane di trattamento con placebo.			

Se si confronta la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto dal valore basale nello studio 4, per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor (n = 72) trasferiti dallo studio 1, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto risulta pari allo 0,0% (9,05), mentre per i pazienti nel gruppo

ivacaftor/ivacaftor (n=25) trasferiti dallo studio 2 questo valore è pari allo 0,6% (9,1). Ciò dimostra che i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor hanno mantenuto il miglioramento osservato alla Settimana 48 dello studio iniziale (dal Giorno 0 fino alla Settimana 48) del FEV₁ percentuale previsto fino alla Settimana 144. Non vi sono stati ulteriori miglioramenti nello studio 4 (dalla Settimana 48 alla Settimana 144).

Per i pazienti nel gruppo placebo/ivacaftor provenienti dallo studio 1, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato più elevato nello studio iniziale quando i pazienti venivano trattati con placebo (1,34 eventi/anno) che durante il successivo studio 4, quando i pazienti sono stati trasferiti a ivacaftor (0,48 eventi/anno dal Giorno 1 alla Settimana 48 e 0,67 eventi/anno dalla Settimana 48 alla Settimana 96). Per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor provenienti dallo studio 1, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato di 0,57 eventi/anno dal Giorno 1 alla Settimana 48, quando i pazienti venivano trattati con ivacaftor. Quando sono stati trasferiti allo studio 4, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato di 0,91 eventi/anno dal Giorno 1 alla Settimana 48 e di 0,77 eventi/anno dalla Settimana 48 alla Settimana 96.

Per i pazienti trasferiti dallo studio 2, il numero di eventi è stato complessivamente basso.

Studio 6: studio in pazienti affetti da FC con mutazione R117H nel gene CFTR

Lo studio 6 ha valutato 69 pazienti di età pari o superiore a 6 anni: 53 (76,8%) pazienti avevano la mutazione F508del nel secondo allele. La variante poli-T di R117H confermata era 5T in 38 pazienti e 7T in 16 pazienti. Al basale, il FEV₁ medio previsto era del 73% (intervallo: da 32,5% a 105,5%) e l'età media era 31 anni (intervallo: da 6 a 68 anni). La variazione assoluta media, dal basale fino alla Settimana 24, del FEV₁ percentuale previsto (endpoint primario di efficacia) era di 2,57 punti percentuali nel gruppo ivacaftor e di 0,46 punti percentuali nel gruppo placebo. La differenza di trattamento stimata per ivacaftor vs placebo era di 2,1 punti percentuali (IC al 95%: -1,1, 5,4).

Un'analisi di sottogruppi pre-pianificata è stata condotta in pazienti di età pari e superiore a 18 anni (26 pazienti trattati con placebo e 24 con ivacaftor). Il trattamento con ivacaftor ha prodotto una variazione assoluta media del FEV₁ percentuale previsto fino alla Settimana 24 di 4,5 punti percentuali nel gruppo ivacaftor, rispetto a -0,46 punti percentuali nel gruppo placebo. La differenza di trattamento stimata per ivacaftor vs placebo era di 5,0 punti percentuali (IC al 95%: 1,1, 8,8).

In un'analisi di sottogruppi condotta in pazienti da 6 a 11 anni di età (8 pazienti trattati con placebo e 9 pazienti con ivacaftor), il gruppo placebo ha evidenziato un miglioramento del FEV₁ percentuale previsto medio dal 94,0% al basale al 98,4% post-basale; il gruppo ivacaftor ha evidenziato un leggero calo del FEV₁ medio, dal 97,5% al basale al 96,2% post-basale complessivamente. La variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 24, del FEV₁ percentuale previsto era di -2,8 punti percentuali nel gruppo ivacaftor e di 3,5 punti percentuali nel gruppo placebo. La differenza di trattamento stimata per ivacaftor vs placebo era di -6,3 punti percentuali (IC al 95%: -12,0, -0,7). Non è stata condotta un'analisi statistica per i soggetti di età compresa tra 12 e 17 anni, poiché solo 2 pazienti erano arruolati in questo studio.

In un'analisi di sottogruppi in pazienti con variante genetica R117H-5T confermata, la differenza nella variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 24, del FEV₁ percentuale previsto tra ivacaftor e il placebo era del 5,3% (IC al 95%: 1,3, 9,3). Nei pazienti con variante genetica R117H-7T confermata, la differenza di trattamento tra ivacaftor e il placebo era dello 0,2% (IC al 95%: -8,1, 8,5).

Le variabili secondarie di efficacia comprendevano la variazione assoluta rispetto al basale del cloruro nel sudore a 24 settimane di trattamento, la variazione assoluta dell'IMC rispetto al basale a 24 settimane di trattamento, la variazione assoluta del punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R fino a 24 settimane di trattamento e il tempo alla prima esacerbazione polmonare. Non sono state osservate differenze di trattamento per ivacaftor rispetto al placebo, eccetto per la sfera respiratoria del CFQ-R (la differenza di trattamento dopo 24 settimane di ivacaftor rispetto al placebo era 8,4 [2,2, 14,6] punti) e per la variazione media rispetto al basale del cloruro nel sudore (vedere Effetti farmacodinamici).

Kalydeco in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor

L'efficacia e la sicurezza di Kalydeco in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor in pazienti con FC sono state valutate in due studi clinici: uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso

placebo, della durata di 24 settimane, condotto in 504 pazienti di età pari o superiore a 12 anni omozigoti per la mutazione *F508del*, e uno studio crossover randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso ivacaftor, a 2 periodi, 3 trattamenti, della durata di 8 settimane, condotto in 244 pazienti di età pari o superiore a 12 anni, eterozigoti per la mutazione *F508del* e con una seconda mutazione associata ad attività di *CFTR* residua. È in corso uno studio in aperto, rollover, della durata di 96 settimane, per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine del regime di associazione in entrambe le popolazioni di pazienti. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tezacaftor/ivacaftor per maggiori informazioni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kalydeco in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ivacaftor è simile in volontari adulti sani e pazienti con FC.

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di 150 mg, a volontari sani a stomaco pieno, la media (\pm DS) per AUC e C_{max} era rispettivamente 10.600 (5.260) ng*h/ml e 768 (233) ng/ml. Dopo la somministrazione ogni 12 ore, le concentrazioni plasmatiche di ivacaftor allo *steady-state* sono state raggiunte entro 3-5 giorni, con un rapporto di accumulo compreso tra 2,2 e 2,9.

Assorbimento

Dopo la somministrazione di dosi orali ripetute di ivacaftor, l'esposizione di ivacaftor è aumentata in genere con la dose, da 25 mg ogni 12 ore a 450 mg ogni 12 ore. L'esposizione di ivacaftor è aumentata di circa 2,5-4 volte in caso di somministrazione con alimenti contenenti grassi. L'AUC di ivacaftor somministrato in associazione con tezacaftor è aumentata di circa 3 volte in caso di assunzione con alimenti contenenti grassi. Ivacaftor somministrato in monoterapia o in associazione con tezacaftor deve essere somministrato con alimenti contenenti grassi. Il t_{max} mediano (intervallo) è di circa 4,0 (3,0, 6,0) ore a stomaco pieno.

La biodisponibilità di ivacaftor granulato (2 bustine da 75 mg) è stata simile a quella della compressa da 150 mg quando è stato somministrato con alimenti contenenti grassi a soggetti adulti sani. Il rapporto della media geometrica dei minimi quadrati (IC al 90%) per il granulato rispetto alle compresse è stato 0,951 (0,839, 1,08) per l'AUC_{0-∞} e 0,918 (0,750, 1,12) per la C_{max} . L'effetto del cibo sull'assorbimento di ivacaftor è simile per entrambe le formulazioni (compresse e granulato).

Distribuzione

Ivacaftor si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'alfa-1 glicoproteina acida e all'albumina. Ivacaftor non si lega agli eritrociti umani. Dopo la somministrazione orale di ivacaftor 150 mg ogni 12 ore per 7 giorni, in volontari sani a stomaco pieno, il volume di distribuzione apparente medio (\pm DS) era 353 (122) l.

Dopo la somministrazione orale di ivacaftor 150 mg ogni 12 ore in associazione con tezacaftor 100 mg una volta al giorno in pazienti affetti da FC a stomaco pieno, la media (\pm DS) per il volume di distribuzione apparente di ivacaftor è stata pari a 206 (82,9) L.

Biotrasformazione

Ivacaftor è ampiamente metabolizzato nell'uomo. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che ivacaftor è metabolizzato principalmente dal CYP3A. M1 e M6 sono i due metaboliti principali di ivacaftor nell'uomo. M1 ha circa un sesto della potenza di ivacaftor ed è considerato farmacologicamente attivo. M6 ha meno di un quinto della potenza di ivacaftor e non è considerato farmacologicamente attivo.

Non si conosce l'effetto dell'attività potenzialmente ridotta del CYP3A4 sull'esposizione a ivacaftor nei pazienti portatori della variante CYP3A4*22.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale in volontari sani, la maggior parte di ivacaftor (87,8%) è stata eliminata con le feci, dopo conversione metabolica. I metaboliti principali M1 e M6 sono responsabili di circa il 65% della dose totale eliminata: il 22% come M1 e il 43% come M6. Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come farmaco progenitore immodificato. L'emivita terminale apparente è stata di circa 12 ore, dopo una dose singola somministrata a stomaco pieno. La clearance apparente (CL/F) di ivacaftor è risultata simile per i soggetti sani e i pazienti con FC. La CL/F media (\pm DS) per una dose singola da 150 mg è stata 17,3 (8,4) l/h in soggetti sani.

Dopo la somministrazione orale di ivacaftor 150 mg ogni 12 ore in associazione con tezacaftor 100 mg una volta al giorno in pazienti affetti da FC a stomaco pieno, la media (\pm DS) per la clearance apparente di ivacaftor è stata pari a 15,7 (6,38) l/h. Dopo la somministrazione allo *steady state* di ivacaftor in associazione con tezacaftor in pazienti affetti da FC, l'emivita terminale media (DS) di ivacaftor era pari a circa 9,3 (1,7) ore.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di ivacaftor è in genere lineare rispetto al tempo o alla dose compresa tra 25 mg e 250 mg.

Compromissione epatica

Dopo una dose singola di 150 mg di ivacaftor, i soggetti adulti con funzione epatica moderatamente alterata (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9) avevano una C_{max} di ivacaftor simile (media [\pm DS] di 735 [331] ng/ml), ma presentavano un raddoppiamento approssimativo dell' $AUC_{0-\infty}$ di ivacaftor (media [\pm DS] di 16800 [6140] ng*h/ml), rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche. Le simulazioni per la predizione dell'esposizione di ivacaftor allo *steady-state* hanno dimostrato che, riducendo il dosaggio da 150 mg ogni 12 ore a 150 mg una volta al giorno, gli adulti con moderata compromissione epatica avrebbero valori di C_{min} allo *steady-state* paragonabili a quelli ottenuti con una dose di 150 mg ogni 12 ore negli adulti senza compromissione epatica. Sulla base di questi risultati, un regime modificato di Kalydeco in monoterapia è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2).

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di ivacaftor e tezacaftor per 10 giorni, i soggetti con compromissione della funzionalità epatica moderata (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9) presentavano un aumento del 50% dell' AUC di ivacaftor e un aumento approssimativo rispettivamente del 36% e 10% dell' AUC e C_{max} di tezacaftor. Sulla base di questi risultati, un regime modificato di Kalydeco utilizzato in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2).

L'impatto di una grave compromissione epatica (Child-Pugh Classe C, punteggio da 10 a 15) sulla farmacocinetica di ivacaftor in monoterapia o in associazione con tezacaftor/ivacaftor non è stato studiato. L'entità dell'aumento dell'esposizione in questi pazienti non è nota, ma si prevede un'esposizione più elevata di quanto osservato nei pazienti con moderata compromissione epatica. Pertanto, l'uso di Kalydeco in monoterapia e in associazione con tezacaftor/ivacaftor in pazienti con compromissione epatica grave non è raccomandato, a meno che i benefici non superino i rischi (vedere Tabella 2 ai paragrafi 4.2 e 4.4).

Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con lieve compromissione epatica.

Compromissione renale

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica con ivacaftor in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor nei pazienti con compromissione renale. In uno studio di farmacocinetica nell'uomo con ivacaftor in monoterapia, l'eliminazione di ivacaftor e dei suoi metaboliti nelle urine è stata minima (solo il 6,6% della radioattività totale è stata recuperata nelle urine). Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come composto progenitore immodificato (meno dello 0,01% dopo una dose orale singola di 500 mg).

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose in caso di lieve e moderata compromissione renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione di ivacaftor, in monoterapia o in associazione con tezacaftor, a

pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Etnia

L'etnia non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di ivacaftor nei pazienti bianchi (n = 379) e non bianchi (n = 29), sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione.

Sesso

I parametri farmacocinetici di ivacaftor, in monoterapia o in associazione con tezacaftor, sono simili in maschi e femmine.

Anziani

Gli studi clinici condotti con ivacaftor in monoterapia non hanno incluso un numero di pazienti di 65 anni di età e oltre sufficiente a determinare se i parametri farmacocinetici siano simili o meno a quelli di adulti più giovani.

Gli studi clinici condotti con ivacaftor in un regime di associazione con tezacaftor non includevano pazienti di età superiore a 75 anni. I parametri farmacocinetici di ivacaftor in associazione con tezacaftor nei pazienti anziani (65-72 anni) sono paragonabili a quelli degli adulti più giovani.

Popolazione pediatrica

L'esposizione a ivacaftor prevista sulla base delle concentrazioni di ivacaftor osservate negli studi di Fase 2 e 3, determinata mediante l'analisi farmacocinetica di popolazione, viene presentata per fascia d'età nella Tabella 7. Le esposizioni nei soggetti da 6 a 11 anni sono predizioni basate su simulazioni tratte dal modello di farmacocinetica di popolazione, utilizzando i dati ottenuti per questa fascia d'età.

Fascia d'età	Dose	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng·h/ml)
da 2 a 5 anni di età (< 14 kg)	50 mg ogni 12 h	577 (317)	10500 (4260)
da 2 a 5 anni di età (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	629 (296)	11300 (3820)
da 6 a 11 anni di età (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	641 (329)	10760 (4470)
da 6 a 11 anni di età (≥ 25 kg)	150 mg ogni 12 h	958 (546)	15300 (7340)
da 12 a 17 anni di età	150 mg ogni 12 h	564 (242)	9240 (3420)
adulti (≥ 18 anni di età)	150 mg ogni 12 h	701 (317)	10700 (4100)

I parametri farmacocinetici di ivacaftor in associazione con tezacaftor nei pazienti adolescenti (12-17 anni) sono paragonabili a quelli degli adulti (vedere Tabella 8).

Fascia d'età	Dose	Ivacaftor media (DS) C _{min, ss} (ng/ml)	Ivacaftor media (DS) AUC _{τ, ss} (ng·h/ml)
da 12 a 17 anni di età n = 97	tezacaftor 100 mg QD/ ivacaftor 150 mg ogni 12 ore	700 (413)	11400 (5500)
Adulti (≥ 18 anni di età) n = 389	tezacaftor 100 mg QD/ ivacaftor 150 mg ogni 12 ore	738 (318)	11400 (4140)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Ivacaftor è stato associato a una leggera riduzione del peso delle vescicole seminali, a una riduzione dell'indice di fertilità generale e del numero di gravidanze nelle femmine accoppiate con maschi trattati e a riduzioni significative del numero di corpi lutei e siti di impianto con conseguenti riduzioni delle dimensioni medie della figliata e del numero medio di embrioni vitali per figliata nelle femmine trattate. Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per i risultati di fertilità indica un livello di esposizione di circa 4 volte l'esposizione sistemica a ivacaftor e ai suoi metaboliti, in seguito a somministrazione di ivacaftor in monoterapia in soggetti adulti alla dose massima raccomandata nell'uomo.

Nello studio pre- e post-natale, ivacaftor ha ridotto gli indici di sopravvivenza e allattamento e ha causato una riduzione del peso corporeo della prole. Il NOAEL per la vitalità e la crescita nella prole indica un livello di esposizione di circa 3 volte l'esposizione sistemica a ivacaftor e ai suoi metaboliti, in seguito alla somministrazione di ivacaftor in monoterapia in soggetti adulti alla dose massima raccomandata nell'uomo. È stato osservato il passaggio transplacentare di ivacaftor in femmine di ratto e coniglio gravide.

Evidenze di cataratta sono state osservate nei ratti giovani trattati, dal 7° al 35° Giorno post-natale, a livelli di esposizione a ivacaftor di 0,22 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base dell'esposizione sistemica a ivacaftor e ai suoi metaboliti, in seguito a somministrazione di ivacaftor in monoterapia. Questo risultato non è stato osservato nei feti di ratto di madri trattate con ivacaftor dal 7° al 17° Giorno di gestazione, in prole di ratto esposta a ivacaftor attraverso l'ingestione di latte fino al 20° giorno post-natale, in ratti di 7 settimane di età, e neppure in cani di 3,5-5 mesi di età trattati con ivacaftor. Non è nota la potenziale pertinenza di questi risultati per gli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Ipromellosa acetato succinato

Croscarmellosa sodica

Sodio laurilsolfato (E487)

Silicio biossido colloidale

Magnesio stearato

Film di rivestimento della compressa

Alcol polivinilico

Titanio biossido (E171)

Macrogol (PEG 3350)

Talco

Carminio d'indaco lacca di alluminio (E132)

Cera carnauba

Inchiostro di stampa

Gomma lacca

Ossido di ferro nero (E172)

Propilenglicole (E1520)

Ammonio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister termoformato (policlorotrifluoroetilene [PCTFE]/foglio di alluminio) o in un flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene e sigillo ad induzione costituito da un foglio di alluminio, con incorporato un essiccante a setaccio molecolare.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- Blister con cartoncino di supporto contenente 28 compresse rivestite con film
- Blister contenente 56 compresse rivestite con film
- Flacone contenente 56 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/782/001
EU/1/12/782/002
EU/1/12/782/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2012

Data del rinnovo più recente: 28 aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agencia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 50 mg granulato in bustina
Kalydeco 75 mg granulato in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kalydeco 50 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 50 mg di ivacaftor.

Eccipiente con effetti noti

Ogni bustina contiene 73,2 mg di lattosio (come monoidrato)

Kalydeco 75 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 75 mg di ivacaftor.

Eccipiente con effetti noti

Ogni bustina contiene 109,8 mg di lattosio (come monoidrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in bustina.

Granulato da bianco a biancastro con diametro di circa 2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kalydeco granulato è indicato per il trattamento di bambini affetti da fibrosi cistica (FC), di età pari e superiore a 2 anni e di peso inferiore a 25 kg, che hanno una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene *CFTR*: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kalydeco deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica. Se il genotipo del paziente non è noto, la presenza di una mutazione indicata in almeno un allele del gene *CFTR* deve essere confermata, prima di iniziare il trattamento, con un metodo di genotipizzazione accurato e validato.

Posologia

I bambini di 2 anni di età e oltre, gli adolescenti e gli adulti devono ricevere la dose indicata nella Tabella 1.

Peso	Dose	Dose giornaliera totale
<14 kg	50 mg di granulato assunto per via orale ogni 12 ore con alimenti contenenti grassi	100 mg
Da \geq 14 kg a <25 kg	75 mg di granulato assunto per via orale ogni 12 ore con alimenti contenenti grassi	150 mg
\geq 25 kg	Per maggiori dettagli consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto per Kalydeco compresse.	

Dimenticanza di una dose

Se il paziente si accorge di avere dimenticato una dose entro 6 ore dall'ora di assunzione abituale, deve essere avvisato di prendere la dose non appena possibile e di prendere poi quella successiva all'ora prevista. Se sono trascorse più di 6 ore dall'ora di assunzione abituale della dose, si deve avvisare il paziente di attendere fino alla dose successiva prevista.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A

In caso di somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina), la dose di Kalydeco deve essere ridotta a 50 mg due volte la settimana in pazienti da 2 anni di età in su e con peso corporeo inferiore a 14 kg, e a 75 mg due volte la settimana per quelli con peso corporeo da 14 kg a meno di 25 kg (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (ad es. fluconazolo, eritromicina), la dose di Kalydeco deve essere quella sopra raccomandata, ma somministrata una volta al giorno (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Si raccomanda cautela in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A). Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B), si raccomanda una dose ridotta di 50 mg una volta al giorno in pazienti di 2 anni di età e oltre con peso corporeo inferiore a 14 kg, e una dose di 75 mg una volta al giorno per quelli con peso corporeo compreso fra 14 kg e meno di 25 kg. Non c'è esperienza sull'uso di Kalydeco in pazienti con compromissione epatica grave e pertanto l'uso di Kalydeco in tali pazienti non è raccomandato a meno che i benefici non superino i rischi. In tali casi, la dose iniziale deve essere quella sopra raccomandata, ma somministrata a giorni alterni. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kalydeco nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Ogni bustina è esclusivamente monouso.

Ogni bustina di granulato deve essere miscelata con 5 ml di alimenti morbidi o liquidi idonei per l'età dei pazienti e consumata immediatamente e per intero. Alimenti o liquidi devono essere a temperatura ambiente o inferiore. Se non viene consumata immediatamente, la miscela si è dimostrata stabile per un'ora, pertanto deve essere ingerita entro tale periodo. Subito prima o subito dopo la somministrazione deve essere consumato un pasto o uno spuntino contenente grassi.

Gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo o arancia amara devono essere evitati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Solo pazienti con FC che avevano una mutazione di gating (di classe III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* in almeno un allele del gene *CFTR* sono stati inclusi negli studi 1, 2, 5 e 7 (vedere paragrafo 5.1).

Nello studio 5 sono stati inclusi quattro pazienti con mutazione *G970R*. In tre dei quattro pazienti, la variazione al test del cloruro nel sudore è stata < 5 mmol/l e questo gruppo non ha dimostrato un miglioramento clinicamente rilevante del FEV₁ dopo 8 settimane di trattamento. Non è stato possibile stabilire l'efficacia clinica nei pazienti con mutazione *G970R* del gene *CFTR* (vedere paragrafo 5.1).

I risultati di efficacia derivati da uno studio di Fase 2, in pazienti con FC omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR*, non hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa del FEV₁ nell'arco delle 16 settimane di trattamento con ivacaftor, rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, l'uso di Kalydeco in monoterapia in questi pazienti non è raccomandato.

Effetto sui test della funzione epatica

Un moderato aumento delle transaminasi (alanina transaminasi [ALT] o aspartato transaminasi [AST]) è comune nei soggetti con FC. Aumenti delle transaminasi sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con ivacaftor in monoterapia. Pertanto, si raccomanda di eseguire i test della funzione epatica per tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con ivacaftor, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per tutti i pazienti con anamnesi positiva per livelli di transaminasi elevati si deve considerare un monitoraggio più frequente dei test della funzione epatica. In caso di aumenti significativi delle transaminasi (ad es. pazienti con ALT o AST > 5 volte il limite superiore della norma (ULN) o ALT o AST > 3 volte l'ULN con bilirubina > 2 volte l'ULN), la somministrazione deve essere interrotta e i test di laboratorio devono essere tenuti sotto attenta osservazione fino alla risoluzione delle anomalie. Dopo la risoluzione dell'aumento delle transaminasi, si devono considerare i benefici e i rischi della ripresa del trattamento con Kalydeco (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

L'uso di ivacaftor non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica grave, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

Si raccomanda cautela nell'uso di ivacaftor in pazienti con compromissione renale grave o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

Ivacaftor non è stato studiato in pazienti con FC sottoposti a trapianto d'organo. Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato. Vedere il paragrafo 4.5 per le interazioni con ciclosporina o tacrolimus.

Interazioni con altri medicinali

Induttori del CYP3A

L'esposizione a ivacaftor può essere ridotta dall'uso concomitante di induttori del CYP3A, con conseguente potenziale perdita di efficacia di ivacaftor. Pertanto, non è raccomandata la somministrazione concomitante di Kalydeco con forti induttori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori del CYP3A

La dose di Kalydeco deve essere aggiustata in caso di somministrazione concomitante con forti o moderati inibitori del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Cataratta

Casi di opacità del cristallino non congenita, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici trattati con ivacaftor. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (quali uso di corticosteroidi ed esposizione a radiazioni), non si può escludere un possibile rischio imputabile al trattamento. Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con ivacaftor si raccomandano esami oftalmologici al basale e durante il trattamento.

Lattosio

Kalydeco contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ivacaftor è un substrato di CYP3A4 e CYP3A5. È un debole inibitore del CYP3A e della P-gp e un potenziale inibitore del CYP2C9. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che ivacaftor non è un substrato per OATP1B1, OATP1B3 o P-gp. Non è noto se ivacaftor e/o i suoi metaboliti siano substrati della BCRP.

Medicinali che influiscono sulla farmacocinetica di ivacaftor:

Induttori del CYP3A

La somministrazione concomitante di ivacaftor con rifampicina, un potente induttore del CYP3A, ha ridotto l'esposizione a ivacaftor (AUC) dell'89% e quella a idrossimetil-ivacaftor (M1) in misura minore rispetto a ivacaftor. La somministrazione concomitante di Kalydeco con potenti induttori del CYP3A, come rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*), non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Non si raccomanda un aggiustamento della dose quando Kalydeco è usato con moderati o deboli induttori del CYP3A.

Inibitori del CYP3A

Ivacaftor è un substrato sensibile del CYP3A. La somministrazione concomitante con ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a ivacaftor (misurata come area sotto la curva [AUC]) di 8,5 volte e quella a M1 in misura minore rispetto a ivacaftor. Si raccomanda una riduzione della dose di Kalydeco in caso di somministrazione concomitante con potenti inibitori del CYP3A, come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La somministrazione concomitante con fluconazolo, un moderato inibitore del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a ivacaftor di 3 volte e quella a M1 in misura minore rispetto a ivacaftor. Si raccomanda una riduzione della dose di Kalydeco per i pazienti che assumono moderati inibitori del CYP3A in associazione, come fluconazolo ed eritromicina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

La co-somministrazione di ivacaftor con succo di pompelmo, che contiene uno o più componenti che inibiscono moderatamente il CYP3A, può aumentare l'esposizione a ivacaftor. Gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo o arancia amara devono essere evitati durante il trattamento con Kalydeco (vedere paragrafo 4.2).

Ciprofloxacina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e ivacaftor non ha influito sull'esposizione di ivacaftor. Non è necessario un aggiustamento della dose nel caso in cui Kalydeco sia somministrato in concomitanza con ciprofloxacina.

Medicinali influenzati da ivacaftor:

La somministrazione di ivacaftor può aumentare l'esposizione sistemica dei medicinali che sono substrati sensibili del CYP3A e/o della P-gp, e/o del CYP2C9, e ciò può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse.

Substrati di CYP2C9

Ivacaftor può inibire il CYP2C9. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR) durante la somministrazione concomitante di warfarin con Kalydeco. Altri medicinali per cui l'esposizione può risultare aumentata comprendono glimepiride e glipizide; questi medicinali devono essere usati con cautela.

Digossina e altri substrati della P-gp

La somministrazione concomitante con digossina, un substrato sensibile della P-gp, ha aumentato l'esposizione a digossina di 1,3 volte, coerentemente con una debole inibizione della P-gp da parte di ivacaftor. La somministrazione di Kalydeco può aumentare l'esposizione sistemica dei medicinali che sono substrati sensibili della P-gp, e ciò può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse. Si raccomandano cautela e un opportuno monitoraggio durante la somministrazione concomitante con digossina o altri substrati della P-gp con indice terapeutico ristretto, quali ciclosporina, everolimus, sirolimus o tacrolimus.

Substrati del CYP3A

La somministrazione concomitante con midazolam (orale), un substrato sensibile del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a midazolam di 1,5 volte, coerentemente con una debole inibizione del CYP3A da parte di ivacaftor. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose dei substrati del CYP3A, quali midazolam, alprazolam, diazepam o triazolam, se essi vengono co-somministrati con ivacaftor.

Contraccettivi ormonali

Ivacaftor è stato studiato con un contraccettivo orale a base di estrogeni/progesterone e non ha dimostrato alcun effetto significativo sull'esposizione del contraccettivo orale. Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ivacaftor in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Kalydeco durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ivacaftor e/o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di ivacaftor nel latte di femmine di ratto in allattamento. Pertanto, il

rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Kalydeco tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati riguardo all'effetto di ivacaftor sulla fertilità negli esseri umani. Ivacaftor ha avuto un effetto sulla fertilità nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kalydeco altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ivacaftor può causare capogiro (vedere paragrafo 4.8); pertanto, i pazienti che manifestano capogiro devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni comparse nei pazienti di età pari e superiore a 6 anni trattati con ivacaftor, negli studi di Fase 3 controllati verso placebo combinati, della durata di 48 settimane, che si sono verificate con un'incidenza di almeno il 3% e fino al 9% più elevata rispetto al braccio placebo, sono state cefalea (23,9%), dolore orofaringeo (22,0%), infezione delle vie respiratorie superiori (22,0%), congestione nasale (20,2%), dolore addominale (15,6%), nasofaringite (14,7%), diarrea (12,8%), capogiro (9,2%), eruzione cutanea (12,8%) e batteri nell'escreato (12,8%). Aumenti delle transaminasi si sono verificati nel 12,8% dei pazienti trattati con ivacaftor, rispetto all'11,5% dei pazienti trattati con placebo.

Nei pazienti di età compresa fra 2 e meno di 6 anni, le reazioni avverse più comuni sono state congestione nasale (26,5%), infezione delle vie respiratorie superiori (23,5%), aumenti delle transaminasi (14,7%), eruzione cutanea (11,8%) e batteri nell'escreato (11,8%).

Le reazioni avverse serie nei pazienti trattati con ivacaftor includevano dolore addominale e aumenti delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 2 riflette le reazioni avverse osservate con ivacaftor negli studi clinici (studi controllati verso placebo e non controllati), in cui la durata dell'esposizione a ivacaftor andava da 16 settimane a 144 settimane. La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2. Reazioni avverse nei pazienti trattati con ivacaftor di età pari e superiore a 2 anni		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	molto comune
	Nasofaringite	molto comune
	Rinite	comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	molto comune
	Capogiro	molto comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Otalgia	comune
	Fastidio auricolare	comune
	Tinnito	comune

Tabella 2. Reazioni avverse nei pazienti trattati con ivacaftor di età pari e superiore a 2 anni		
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
	Iperemia della membrana timpanica	comune
	Disturbo vestibolare	comune
	Congestione auricolare	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo	molto comune
	Congestione nasale	molto comune
	Congestione sinusale	comune
	Eritema faringeo	comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	molto comune
	Diarrea	molto comune
Patologie epatobiliari	Aumenti delle transaminasi	molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	molto comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Massa in sede mammaria	comune
	Infiammazione mammaria	non comune
	Ginecomastia	non comune
	Patologia del capezzolo	non comune
	Dolore del capezzolo	non comune
Esami diagnostici	Batteri nell'escreato	molto comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie epatobiliari

Aumento delle transaminasi

Durante gli studi 1 e 2 controllati verso placebo della durata di 48 settimane, in pazienti di età pari e superiore a 6 anni, l'incidenza dei livelli massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente del 3,7%, 3,7% e 8,3% nei pazienti trattati con ivacaftor e dell'1,0%, 1,9% e 8,7% nei pazienti trattati con placebo. Due pazienti, uno trattato con placebo e uno con ivacaftor, hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa dell'aumento delle transaminasi, in ciascun caso > 8 volte l'ULN. Nessun paziente che ha ricevuto ivacaftor ha avuto un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN. Nei pazienti trattati con ivacaftor, la maggior parte degli aumenti delle transaminasi fino a 5 volte l'ULN si è risolta senza interruzione del trattamento. La somministrazione di ivacaftor è stata interrotta nella maggior parte dei pazienti con aumenti delle transaminasi > 5 volte l'ULN. In tutti i casi in cui il trattamento con ivacaftor è stato interrotto per via dell'aumento delle transaminasi e successivamente ripreso, è stato possibile proseguire con successo la somministrazione di ivacaftor (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

I dati di sicurezza di ivacaftor sono stati valutati in 34 pazienti di età compresa fra 2 e meno di 6 anni, 61 pazienti di età compresa fra 6 e meno di 12 anni e 94 pazienti di età compresa fra 12 e meno di 18 anni.

Generalmente il profilo di sicurezza è coerente fra i bambini e gli adolescenti, ed è inoltre coerente con i pazienti adulti.

Durante lo studio clinico di Fase 3 in aperto della durata di 24 settimane di ivacaftor, condotto in 34 pazienti da 2 a meno di 6 anni di età (studio 7), l'incidenza di pazienti che manifestavano un aumento delle transaminasi (ALT o AST) > 3 volte l'ULN è stata del 14,7% (5/34). Tutti i 5 pazienti hanno avuto livelli massimi di ALT o AST > 8 volte l'ULN, che sono tornati ai livelli del basale dopo la sospensione della somministrazione di ivacaftor granulato. Il trattamento con ivacaftor è stato interrotto definitivamente in un paziente. Nei bambini di età compresa fra 6 e meno di 12 anni, l'incidenza dei pazienti con aumenti delle

transaminasi (ALT o AST) > 3 volte l'ULN è stata del 15,0% (6/40) nei pazienti trattati con ivacaftor e del 14,6% (6/41) nei pazienti che hanno ricevuto placebo. Un singolo paziente trattato con ivacaftor (2,5%) in questa fascia di età ha avuto un aumento delle ALT e AST > 8 volte l'ULN. Gli aumenti massimi nei test di funzionalità epatica (LFT) (AST o ALT) sono stati generalmente superiori nei soggetti pediatrici, rispetto a quelli in età più matura. In quasi tutti i casi di interruzione del trattamento a causa degli aumenti delle transaminasi e successiva ripresa, è stato possibile riprendere la somministrazione di ivacaftor con successo (vedere paragrafo 4.4). Sono stati osservati casi indicativi di *rechallenge* positivo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili antidoti specifici per il sovradosaggio di ivacaftor. Il trattamento del sovradosaggio consiste in misure di supporto generali, quali il monitoraggio dei parametri vitali, dei test della funzione epatica e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri preparati per il sistema respiratorio, codice ATC: R07AX02

Meccanismo d'azione

Ivacaftor è un potenziatore della proteina CFTR, vale a dire che ivacaftor *in vitro* aumenta il gating del canale CFTR per potenziare il trasporto di cloruro in specifiche mutazioni di gating (elencate al paragrafo 4.1) con ridotta probabilità di apertura del canale rispetto al CFTR normale.

Le risposte *in vitro* osservate in esperimenti di *patch clamp* a canale singolo, utilizzando frammenti di membrana provenienti da cellule di roditori che esprimono forme di CFTR mutanti, non corrispondono necessariamente alla risposta farmacodinamica *in vivo* (ad es. cloruro nel sudore) o al beneficio clinico. L'esatto meccanismo che induce ivacaftor a potenziare l'attività di gating delle forme normali e di alcune forme mutanti di CFTR in questo sistema non è stato completamente chiarito.

Effetti farmacodinamici

Negli studi 1 e 2 in pazienti con mutazione *G551D* in un allele del gene *CFTR*, ivacaftor ha prodotto riduzioni della concentrazione di cloruro nel sudore rapide (15 giorni), sostanziali (la variazione media del cloruro nel sudore, dal basale alla Settimana 24, è stata rispettivamente -48 mmol/l [IC al 95% -51, -45] e -54 mmol/l [IC al 95% -62, -47]) e mantenute (per 48 settimane).

Nello studio 5, parte 1, in pazienti che avevano una mutazione di gating non-*G551D* nel gene *CFTR*, il trattamento con ivacaftor ha prodotto una rapida (15 giorni) e sostanziale variazione media del cloruro nel sudore, rispetto al basale, di -49 mmol/l (IC al 95% -57, -41), per 8 settimane di trattamento. Tuttavia, nei pazienti con mutazione *G970R-CFTR*, la variazione assoluta media (DS) del cloruro nel sudore alla Settimana 8 è stata di -6,25 (6,55) mmol/l. Risultati simili alla parte 1 sono stati osservati nella parte 2 dello studio. Alla visita di follow-up a 4 settimane (4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor), i valori medi del cloruro nel sudore per ogni gruppo tendevano verso i livelli precedenti al trattamento.

Nello studio 7, condotto in pazienti da 2 a meno di 6 anni di età con una mutazione di gating in almeno 1 allele del gene *CFTR* trattati con 50 mg o 75 mg di ivacaftor due volte al giorno, la variazione assoluta media del cloruro nel sudore rispetto al basale è stata -47 mmol/l (IC al 95% -58, -36) alla Settimana 24.

Efficacia e sicurezza clinica

Studio 1 e 2: studi in pazienti con FC con mutazioni di gating G551D

L'efficacia di Kalydeco è stata valutata in due studi di Fase 3 multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo su pazienti clinicamente stabili affetti da FC, che presentavano la mutazione *G551D* nel gene *CFTR* in almeno 1 allele e avevano una previsione di $FEV_1 \geq 40\%$.

In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 150 mg di ivacaftor o il placebo ogni 12 ore, con alimenti contenenti grassi, per 48 settimane, in aggiunta alle terapie per la FC già prescritte (ad es. tobramicina, dornase alfa). Non era consentito l'uso di cloruro di sodio ipertonico per inalazione.

Lo studio 1 ha valutato 161 pazienti di età pari o superiore a 12 anni: 122 (75,8%) pazienti avevano la mutazione *F508del* nel secondo allele. All'inizio dello studio, i pazienti del gruppo placebo utilizzavano alcuni medicinali con una frequenza più elevata rispetto al gruppo ivacaftor. Questi medicinali comprendevano dornase alfa (73,1% vs. 65,1%), salbutamolo (53,8% vs. 42,2%), tobramicina (44,9% vs. 33,7%) e salmeterolo/fluticasone (41,0% vs. 27,7%). Al basale, il FEV_1 medio previsto era del 63,6% (intervallo: da 31,6% a 98,2%) e l'età media era 26 anni (intervallo: da 12 a 53 anni).

Lo studio 2 ha valutato 52 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni allo screening; il peso corporeo medio (DS) era 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) pazienti avevano la mutazione *F508del* nel secondo allele. Al basale, il FEV_1 medio previsto era dell'84,2% (intervallo: da 44,0% a 133,8%) e l'età media era 9 anni (intervallo: da 6 a 12 anni); 8 (30,8%) pazienti nel gruppo placebo e 4 (15,4%) pazienti nel gruppo ivacaftor avevano un FEV_1 previsto inferiore al 70% al basale.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era la variazione assoluta media dal basale del FEV_1 percentuale previsto, nell'arco di 24 settimane di trattamento.

La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV_1 percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, era di 10,6 punti percentuali (8,6, 12,6) nello studio 1 e di 12,5 punti percentuali (6,6, 18,3) nello studio 2. La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione media relativa (IC al 95%) del FEV_1 percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, era del 17,1% (13,9, 20,2) nello studio 1 e del 15,8% (8,4, 23,2) nello studio 2. La variazione media del FEV_1 (l), dal basale alla Settimana 24, è stata 0,37 l nel gruppo ivacaftor e 0,01 l nel gruppo placebo nello studio 1, e 0,30 l nel gruppo ivacaftor e 0,07 l nel gruppo placebo nello studio 2. In entrambi gli studi, il miglioramento del FEV_1 è stato di rapida insorgenza (Giorno 15) e mantenuto per tutte le 48 settimane.

La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV_1 percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, nei pazienti da 12 a 17 anni di età nello studio 1 era di 11,9 punti percentuali (5,9, 17,9). La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) del FEV_1 percentuale previsto, dal basale alla Settimana 24, nei pazienti con FEV_1 previsto al basale superiore al 90% nello studio 2 era di 6,9 punti percentuali (-3,8, 17,6).

I risultati per gli endpoint secondari clinicamente rilevanti sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3. Effetto di ivacaftor su altri endpoint di efficacia negli studi 1 e 2				
Studio 1			Studio 2	
Endpoint	Differenza tra i trattamenti^a (IC al 95%)	Valore p	Differenza tra i trattamenti^a (IC al 95%)	Valore p
Variatione assoluta media rispetto al basale del punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R^b (punti)^c				
Fino alla Settimana 24	8,1 (4,7, 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Fino alla Settimana 48	8,6 (5,3, 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Rischio relativo di esacerbazione polmonare				
Fino alla Settimana 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Fino alla Settimana 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Variatione assoluta media rispetto al basale del peso corporeo (kg)				
Alla Settimana 24	2,8 (1,8, 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
Alla Settimana 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Variatione media rispetto al basale dell'IMC (kg/m²)				
Alla Settimana 24	0,94 (0,62, 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
Alla Settimana 48	0,93 (0,48, 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Variatione media rispetto al basale degli z-score				
z-score del peso per età alla Settimana 48 ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	<0,0001
z-score dell'IMC per età alla Settimana 48 ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	<0,0001

IC: intervallo di confidenza; NA: non analizzato per via della bassa incidenza di eventi

^a Differenza tra i trattamenti = effetto di ivacaftor – effetto del placebo

^b CFQ-R: il Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised è un questionario per la misurazione della qualità della vita correlata alla salute, specifico per la FC

^c I dati dello Studio 1 sono stati combinati dal CFQ-R per adulti/adolescenti e dal CFQ-R per bambini di 12-13 anni; i dati dello Studio 2 sono stati ottenuti dal CFQ-R per bambini di 6-11 anni

^d Hazard ratio per il tempo alla prima esacerbazione polmonare

^e Nei soggetti al di sotto di 20 anni di età (curve di crescita CDC)

Studio 5: studio in pazienti con FC con mutazioni di gating non-G551D

Lo studio 5 era uno studio crossover di Fase 3, in due parti, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (parte 1), seguito da un periodo di estensione in aperto di 16 settimane (parte 2), per valutare l'efficacia e la sicurezza di ivacaftor nei pazienti con FC di età pari e superiore a 6 anni che hanno una mutazione di gating non-G551D nel gene *CFTR* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* o *G1349D*).

Nella parte 1, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 150 mg di ivacaftor o il placebo ogni 12 ore, con alimenti contenenti grassi, per 8 settimane, in aggiunta alle terapie per la FC già prescritte, e sono passati all'altro trattamento per le seconde 8 settimane dopo un periodo di washout di 4-8 settimane. Non era consentito l'uso di soluzione fisiologica ipertonica per inalazione. Nella parte 2, tutti i pazienti hanno ricevuto ivacaftor come indicato nella parte 1 per ulteriori 16 settimane. La durata del trattamento continuo con ivacaftor è stata di 24 settimane per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento placebo/ivacaftor nella parte 1 e di 16 settimane per i pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento ivacaftor/placebo nella parte 1.

Sono stati arruolati trentanove pazienti (età media 23 anni), con FEV₁ al basale previsto $\geq 40\%$ (FEV₁ medio previsto 78% [intervallo: da 43% a 119%]). Il sessantadue per cento (24/39) di loro presentava la mutazione *F508del-CFTR* nel secondo allele. In totale 36 pazienti hanno proseguito verso la parte 2 (18 per sequenza di trattamento).

Nella parte 1 dello studio 5, il FEV₁ medio percentuale previsto al basale, nei pazienti trattati con placebo, era del 79,3%, mentre nei pazienti trattati con ivacaftor questo valore era pari al 76,4%. Il valore medio complessivo post-basale era rispettivamente del 76,0% e dell'83,7%. La variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 8, del FEV₁ percentuale previsto (endpoint primario di efficacia) era del 7,5% nel periodo di trattamento con ivacaftor e di -3,2% nel periodo di trattamento con placebo. La differenza di trattamento osservata (IC al 95%) tra ivacaftor e placebo è stata del 10,7% (7,3, 14,1) ($p < 0,0001$).

L'effetto di ivacaftor nella popolazione generale dello studio 5 (inclusi gli endpoint secondari variazione assoluta dell'IMC a 8 settimane di trattamento e variazione assoluta del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R per 8 settimane di trattamento) e per mutazione individuale (variazione assoluta del cloruro nel sudore e del FEV₁ percentuale previsto alla Settimana 8) è riportato nella Tabella 4. Sulla base della risposta clinica (FEV₁ percentuale previsto) e farmacodinamica (cloruro nel sudore) a ivacaftor, non è stato possibile stabilire l'efficacia nei pazienti con mutazione *G970R*.

Tabella 4. Effetto di ivacaftor sulle variabili di efficacia nella popolazione generale e per specifiche mutazioni del <i>CFTR</i>		
Variazione assoluta del FEV₁ previsto	IMC (kg/m²)	Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R (punti)
Fino alla Settimana 8	Alla Settimana 8	Fino alla Settimana 8
Tutti i pazienti (N = 39) Risultati riportati come variazione media (IC al 95%) rispetto al basale pazienti trattati con ivacaftor vs placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Pazienti raggruppati per tipi di mutazione (n)		
Risultati riportati come variazione media (minimo, massimo) rispetto al basale per i pazienti trattati con ivacaftor alla Settimana 8*:		
Mutazione (n)	Variazione assoluta del cloruro nel sudore (mmol/l)	Variazione assoluta del FEV₁ percentuale previsto (punti percentuali)
	Alla Settimana 8	Alla Settimana 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* I test statistici non sono stati eseguiti a causa dei numeri limitati per le mutazioni individuali.
† Rispecchia i risultati dell'unico paziente con mutazione *G551S* con dati al punto di rilevazione temporale di 8 settimane.
†† n = 3 per l'analisi della variazione assoluta del cloruro nel sudore

Nella parte 2 dello studio 5, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto dopo 16 settimane di trattamento continuo con ivacaftor (pazienti randomizzati alla sequenza di trattamento ivacaftor/placebo nella parte 1) è stata del 10,4% (13,2%). Alla visita di follow-up, 4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto, rispetto alla Settimana 16 della parte 2, è stata di -5,9% (9,4%). Per i pazienti randomizzati alla sequenza di

trattamento placebo/ivacaftor nella parte 1 vi è stata un'ulteriore variazione media (DS) del 3,3% (9,3%) nel FEV₁ percentuale previsto dopo ulteriori 16 settimane di trattamento con ivacaftor. Alla visita di follow-up, 4 settimane dopo la fine della somministrazione di ivacaftor, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto, rispetto alla Settimana 16 della parte 2, è stata di -7,4% (5,5%).

Studio 3: Studio in pazienti con FC con mutazione F508del nel gene CFTR

Lo studio 3 (parte A) è uno studio di Fase 2 randomizzato in rapporto 4:1, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, della durata di 16 settimane di ivacaftor (150 mg ogni 12 ore), condotto in 140 pazienti con FC di età pari e superiore a 12 anni, omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR e con FEV₁ previsto \geq 40%.

La variazione assoluta media, dal basale alla fine della Settimana 16, del FEV₁ percentuale previsto (endpoint primario di efficacia) era di 1,5 punti percentuali nel gruppo ivacaftor e di -0,2 punti percentuali nel gruppo placebo. La differenza tra i trattamenti stimata per ivacaftor vs. placebo era di 1,7 punti percentuali (IC al 95% -0,6, 4,1); questa differenza non era statisticamente significativa ($p = 0,15$).

Studio 4: studio di estensione in aperto

Nello studio 4 i pazienti che avevano completato il trattamento negli studi 1 e 2 con placebo sono stati trasferiti a ivacaftor, mentre i pazienti trattati con ivacaftor hanno continuato a riceverlo per un minimo di 96 settimane; vale a dire che la durata di trattamento con ivacaftor è stata di almeno 96 settimane per i pazienti nel gruppo placebo/ivacaftor e di almeno 144 settimane per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor.

Centoquarantaquattro (144) pazienti dello studio 1 sono passati allo studio 4, 67 nel gruppo placebo/ivacaftor e 77 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor. Quarantotto (48) pazienti dello studio 2 sono passati allo studio 4, 22 nel gruppo placebo/ivacaftor e 26 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor.

La Tabella 5 mostra i risultati della variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto per entrambi i gruppi di pazienti. Per i pazienti del gruppo placebo/ivacaftor, il FEV₁ percentuale previsto al basale è quello dello studio 4, mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor il valore basale è quello degli studi 1 e 2.

Tabella 5. Effetto di ivacaftor sul FEV₁ percentuale previsto nello studio 4			
Studio iniziale e gruppo di trattamento	Durata del trattamento con ivacaftor (Settimane)	Variazione assoluta rispetto al basale del FEV₁ percentuale previsto (punti percentuali)	
		N	Media (DS)
Studio 1			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Studio 2			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Il trattamento ha avuto luogo durante lo studio di Fase 3 in cieco, controllato, della durata di 48 settimane.
[†] Variazione rispetto al basale dello studio precedente, dopo 48 settimane di trattamento con placebo.

Se si confronta la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto dal valore basale nello studio 4, per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor (n = 72) trasferiti dallo studio 1, la variazione assoluta media (DS) del FEV₁ percentuale previsto risulta pari allo 0,0% (9,05), mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor (n=25) trasferiti dallo studio 2 questo valore è pari allo 0,6% (9,1). Ciò dimostra che i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor hanno mantenuto il miglioramento osservato alla Settimana 48 dello

studio iniziale (dal Giorno 0 fino alla Settimana 48) del FEV₁ percentuale previsto fino alla Settimana 144. Non vi sono stati ulteriori miglioramenti nello studio 4 (dalla Settimana 48 alla Settimana 144).

Per i pazienti nel gruppo placebo/ivacaftor provenienti dallo studio 1, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato più elevato nello studio iniziale quando i pazienti venivano trattati con placebo (1,34 eventi/anno) che durante il successivo studio 4, quando i pazienti sono stati trasferiti a ivacaftor (0,48 eventi/anno dal Giorno 1 alla Settimana 48 e 0,67 eventi/anno dalla Settimana 48 alla Settimana 96). Per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor provenienti dallo studio 1, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato di 0,57 eventi/anno dal Giorno 1 alla Settimana 48, quando i pazienti venivano trattati con ivacaftor. Quando sono stati trasferiti allo studio 4, il tasso annualizzato di esacerbazioni polmonari è stato di 0,91 eventi/anno dal Giorno 1 alla Settimana 48 e di 0,77 eventi/anno dalla Settimana 48 alla Settimana 96.

Per i pazienti trasferiti dallo studio 2, il numero di eventi è stato complessivamente basso.

Studio 7: studio in pazienti pediatriche affetti da FC da 2 a meno di 6 anni di età, con mutazione G551D o altra mutazione di gating

Il profilo farmacocinetico, la sicurezza e l'efficacia di ivacaftor in 34 pazienti da 2 a meno di 6 anni di età affetti da FC, con mutazione G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R nel gene CFTR, sono stati valutati in uno studio non controllato di 24 settimane condotto con ivacaftor (i pazienti di peso inferiore a 14 kg sono stati trattati con ivacaftor 50 mg e i pazienti di peso pari o superiore a 14 kg sono stati trattati con ivacaftor 75 mg). Ivacaftor è stato somministrato per via orale ogni 12 ore con alimenti contenenti grassi, in aggiunta alle terapie prescritte per la FC.

I pazienti nello studio 7 avevano un'età compresa tra 2 e meno di 6 anni (età media 3 anni). Ventisei dei 34 pazienti arruolati (76,5%) avevano un genotipo CFTR G551D/F508del, mentre solo 2 pazienti avevano una mutazione non-G551D (S549N). Il valore medio (DS) del cloruro nel sudore al basale (n = 25) era 97,88 mmol/l (14,00). Il valore medio (DS) dell'elastasi-1 fecale al basale (n = 27) era 28 µg/g (95).

L'endpoint primario di sicurezza è stato valutato fino alla Settimana 24 compresa (vedere paragrafo 4.8). Gli endpoint di efficacia secondari ed esplorativi valutati sono stati la variazione assoluta rispetto al basale del cloruro nel sudore durante le 24 settimane di trattamento, la variazione assoluta rispetto al basale di peso, indice di massa corporea (IMC) e statura (corroborata dagli z-score di peso, IMC e statura) a 24 settimane di trattamento e parametri di funzionalità pancreatiche, quali elastasi-1 fecale. I dati sul FEV₁ percentuale previsto (endpoint esplorativo) erano disponibili per 3 pazienti nel gruppo ivacaftor 50 mg e 17 pazienti nel gruppo trattato con 75 mg.

La variazione assoluta complessiva (entrambi i gruppi di dosi di ivacaftor combinati) media (DS) rispetto al basale dell'IMC alla Settimana 24 è stata di 0,32 kg/m² (0,54), mentre la variazione complessiva media (DS) dello z-score dell'IMC per età era pari a 0,37 (0,42). La variazione complessiva media (DS) dello z-score della statura per età era pari a -0,01 (0,33). La variazione complessiva media (DS) rispetto al basale dell'elastasi-1 fecale (n = 27) è stata di 99,8 µg/g (138,4). Sei pazienti con livelli iniziali inferiori a 200 µg/g hanno raggiunto, alla Settimana 24, un livello di ≥ 200 µg/g. La variazione complessiva media (DS) del FEV₁ percentuale previsto dal basale alla Settimana 24 (endpoint esplorativo) è stata pari a 1,8 (17,81).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Kalydeco in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di ivacaftor è simile in volontari adulti sani e pazienti con FC.

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di 150 mg, a volontari sani a stomaco pieno, la media (±DS) per AUC e C_{max} era rispettivamente 10.600 (5.260) ng*h/ml e 768 (233) ng/ml. Dopo la

somministrazione ogni 12 ore, le concentrazioni plasmatiche di ivacaftor allo *steady-state* sono state raggiunte entro 3-5 giorni, con un rapporto di accumulo compreso tra 2,2 e 2,9.

Assorbimento

Dopo la somministrazione di dosi orali ripetute di ivacaftor, l'esposizione di ivacaftor è aumentata in genere con la dose, da 25 mg ogni 12 ore a 450 mg ogni 12 ore. L'esposizione di ivacaftor è aumentata di circa 2,5-4 volte in caso di somministrazione con alimenti contenenti grassi. Ivacaftor deve essere somministrato con alimenti contenenti grassi. Il t_{max} mediano (intervallo) è di circa 4,0 (3,0, 6,0) ore a stomaco pieno.

La biodisponibilità di ivacaftor granulato (2 bustine da 75 mg) è stata simile a quella della compressa da 150 mg quando è stato somministrato con alimenti contenenti grassi a soggetti adulti sani. Il rapporto della media geometrica dei minimi quadrati (IC al 90%) per il granulato rispetto alle compresse è stato 0,951 (0,839, 1,08) per l' $AUC_{0-\infty}$ e 0,918 (0,750, 1,12) per la C_{max} . L'effetto del cibo sull'assorbimento di ivacaftor è simile per entrambe le formulazioni (compresse e granulato).

Distribuzione

Ivacaftor si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'alfa-1 glicoproteina acida e all'albumina. Ivacaftor non si lega agli eritrociti umani.

Dopo la somministrazione orale di ivacaftor 150 mg ogni 12 ore per 7 giorni, in volontari sani a stomaco pieno, il volume di distribuzione apparente medio (\pm DS) era 353 (122) l.

Biotrasformazione

Ivacaftor è ampiamente metabolizzato nell'uomo. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che ivacaftor è metabolizzato principalmente dal CYP3A. M1 e M6 sono i due metaboliti principali di ivacaftor nell'uomo. M1 ha circa un sesto della potenza di ivacaftor ed è considerato farmacologicamente attivo. M6 ha meno di un quinto della potenza di ivacaftor e non è considerato farmacologicamente attivo.

Non si conosce l'effetto dell'attività potenzialmente ridotta del CYP3A4 sull'esposizione a ivacaftor nei pazienti portatori della variante CYP3A4*22.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale in volontari sani, la maggior parte di ivacaftor (87,8%) è stata eliminata con le feci, dopo conversione metabolica. I metaboliti principali M1 e M6 sono responsabili di circa il 65% della dose totale eliminata: il 22% come M1 e il 43% come M6. Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come farmaco progenitore immodificato. L'emivita terminale apparente è stata di circa 12 ore, dopo una dose singola somministrata a stomaco pieno. La clearance apparente (CL/F) di ivacaftor è risultata simile per i soggetti sani e i pazienti con FC. La CL/F media (\pm DS) per una dose singola da 150 mg è stata 17,3 (8,4) l/h in soggetti sani.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di ivacaftor è in genere lineare rispetto al tempo o alla dose compresa tra 25 mg e 250 mg.

Compromissione epatica

Dopo una dose singola di 150 mg di ivacaftor, i soggetti adulti con funzione epatica moderatamente alterata (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9) avevano una C_{max} di ivacaftor simile (media [\pm DS] di 735 [331] ng/ml), ma presentavano un raddoppiamento approssimativo dell' $AUC_{0-\infty}$ di ivacaftor (media [\pm DS] di 16800 [6140] ng*h/ml), rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche. Le simulazioni per la predizione dell'esposizione di ivacaftor allo *steady-state* hanno dimostrato che, riducendo il dosaggio da 150 mg ogni 12 ore a 150 mg una volta al giorno, gli adulti con moderata compromissione epatica avrebbero valori di C_{min} allo *steady-state* paragonabili a quelli ottenuti con una dose di 150 mg ogni 12 ore negli adulti senza compromissione epatica. Sulla base di questi risultati, un regime modificato di Kalydeco in monoterapia è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafo 4.2)

L'impatto di una grave compromissione epatica (Child-Pugh Classe C, punteggio da 10 a 15) sulla farmacocinetica di ivacaftor non è stato studiato. L'entità dell'aumento dell'esposizione in questi pazienti non è nota, ma si prevede un'esposizione più elevata di quanto osservato nei pazienti con moderata compromissione epatica. Pertanto, l'uso di Kalydeco in pazienti con compromissione epatica grave non è raccomandato, a meno che i benefici non superino i rischi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con lieve compromissione epatica.

Compromissione renale

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica con ivacaftor nei pazienti con compromissione renale. In uno studio di farmacocinetica nell'uomo, l'eliminazione di ivacaftor e dei suoi metaboliti nelle urine è stata minima (solo il 6,6% della radioattività totale è stata recuperata nelle urine). Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come composto progenitore immodificato (meno dello 0,01% dopo una dose orale singola di 500 mg). Non sono raccomandati aggiustamenti della dose in caso di lieve e moderata compromissione renale. Tuttavia, si raccomanda cautela nella somministrazione di ivacaftor a pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore o pari a 30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Etnia

L'etnia non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di ivacaftor nei pazienti bianchi (n = 379) e non bianchi (n = 29), sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione.

Sesso

I parametri farmacocinetici di ivacaftor sono simili in maschi e femmine.

Anziani

Gli studi clinici condotti con ivacaftor in monoterapia non hanno incluso un numero di pazienti di 65 anni di età e oltre sufficiente a determinare se i parametri farmacocinetici siano simili o meno a quelli di adulti più giovani.

Popolazione pediatrica

L'esposizione a ivacaftor prevista sulla base delle concentrazioni di ivacaftor osservate negli studi di Fase 2 e 3, determinata mediante l'analisi farmacocinetica di popolazione, viene presentata per fascia d'età nella Tabella 6. Le esposizioni nei soggetti da 6 a 11 anni sono predizioni basate su simulazioni tratte dal modello di farmacocinetica di popolazione, utilizzando i dati ottenuti per questa fascia d'età.

Tabella 6. Esposizione media (DS) a ivacaftor per fascia d'età			
Fascia d'età	Dose	C_{min, ss} (ng/ml)	AUC_{τ, ss} (ng.h/ml)
da 2 a 5 anni di età (< 14 kg)	50 mg ogni 12 h	577 (317)	10500 (4260)
da 2 a 5 anni di età (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	629 (296)	11300 (3820)
da 6 a 11 anni di età (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	641 (329)	10760 (4470)
da 6 a 11 anni di età (≥ 25 kg)	150 mg ogni 12 h	958 (546)	15300 (7340)
da 12 a 17 anni di età	150 mg ogni 12 h	564 (242)	9240 (3420)
adulti (≥ 18 anni di età)	150 mg ogni 12 h	701 (317)	10700 (4100)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Ivacaftor è stato associato a una leggera riduzione del peso delle vescicole seminali, a una riduzione dell'indice di fertilità generale e del numero di gravidanze nelle femmine accoppiate con maschi trattati e a riduzioni significative del numero di corpi lutei e siti di impianto con conseguenti riduzioni delle dimensioni medie della figliata e del numero medio di embrioni vitali per figliata nelle femmine trattate. Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per i risultati di fertilità indica un livello di esposizione di circa 4 volte l'esposizione sistemica a ivacaftor e ai suoi metaboliti, in seguito a somministrazione di ivacaftor in monoterapia in soggetti adulti alla dose massima raccomandata nell'uomo.

Nello studio pre- e post-natale, ivacaftor ha ridotto gli indici di sopravvivenza e allattamento e ha causato una riduzione del peso corporeo della prole. Il NOAEL per la vitalità e la crescita nella prole indica un livello di esposizione di circa 3 volte l'esposizione sistemica a ivacaftor e ai suoi metaboliti, in seguito alla somministrazione di ivacaftor in monoterapia in soggetti adulti alla dose massima raccomandata nell'uomo. È stato osservato il passaggio transplacentare di ivacaftor in femmine di ratto e coniglio gravide.

Evidenze di cataratta sono state osservate nei ratti giovani trattati, dal 7° al 35° Giorno post-natale, a livelli di esposizione a ivacaftor di 0,22 volte la dose massima raccomandata nell'uomo sulla base dell'esposizione sistemica a ivacaftor e ai suoi metaboliti, in seguito a somministrazione di ivacaftor in monoterapia. Questo risultato non è stato osservato nei feti di ratto di madri trattate con ivacaftor dal 7° al 17° Giorno di gestazione, in prole di ratto esposta a ivacaftor attraverso l'ingestione di latte fino al 20° giorno post-natale, in ratti di 7 settimane di età, e neppure in cani di 3,5-5 mesi di età trattati con ivacaftor. Non è nota la potenziale pertinenza di questi risultati per gli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silicio biossido colloidale
Croscarmellosa sodica
Ipromellosa acetato succinato
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Mannitolo
Sucralosio
Sodio laurilsolfato (E487)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Una volta miscelata, la miscela si è dimostrata stabile per un'ora.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Il granulato è confezionato in bustina in polietilene tereftalato biorientato/polietilene/foglio di alluminio/polietilene (BOPET/PE/foglio di alluminio/PE).

Confezione da 56 bustine (contiene 4 singole custodie di 14 bustine ciascuna).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/782/003-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2012
Data del rinnovo più recente: 28 aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Almac Pharma Services Ltd.
Seago Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Obbligo di condurre attività post-autorizzative

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Studio di efficacia a lungo termine per confrontare la progressione della malattia tra i bambini con FC che hanno una specifica mutazione di <i>gating</i> nel gene <i>CFTR</i> e un'età compresa tra 2 e 5 anni all'inizio del trattamento con Kalydeco, rispetto alla progressione della malattia in una coorte abbinata concomitante di bambini con FC mai sottoposti a trattamento con Kalydeco.</p>	<p>Analisi ad interim 1: dicembre 2017</p> <p>Analisi ad interim 2: dicembre 2019</p> <p>Analisi ad interim 3: dicembre 2021</p> <p>Rapporto finale: dicembre 2023</p>

Agenzia Italiana del Farmaco