

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 75 mg compresse rivestite con film  
Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Kalydeco 75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di ivacaftor.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 83,6 mg di lattosio monoidrato.

### Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di ivacaftor.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 167,2 mg di lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

### Kalydeco 75 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film a forma di capsula, di colore azzurro, con "V 75" stampato in inchiostro nero su un lato e lisce sull'altro (12,7 mm × 6,8 mm in forma di compressa modificata).

### Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film

Comprese 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 × 8,4 mm in forma di compressa modificata).

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Kalydeco compresse è indicato:

- In monoterapia per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età pari e superiore a 6 anni e di peso pari o superiore a 25 kg affetti da fibrosi cistica (FC), che hanno una mutazione *R117H CFTR* o una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
- In un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor compresse per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età pari e superiore a 6 anni affetti da fibrosi cistica (FC), 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*.

- In un regime di associazione con ivacaftor /tezacaftor /elexacaftor compresse per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età pari e superiore a 6 anni affetti da fibrosi cistica (FC) che hanno almeno una mutazione *F508del* nel gene *CFTR* (vedere paragrafo 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 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

Gli adulti, gli adolescenti e i bambini di 6 anni di età e oltre devono ricevere la dose indicata nella Tabella 1.

**Tabella 1: Raccomandazioni posologiche**

Età/peso	Dose della mattina	Dose della sera
<b>Ivacaftor in monoterapia</b>		
6 anni di età e oltre, $\geq 25$ kg	Una compressa di ivacaftor 150 mg	Una compressa di ivacaftor 150 mg
<b>Ivacaftor in associazione a tezacaftor/ivacaftor</b>		
Da 6 anni a < 12 anni, < 30 kg	Una compressa di tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	Una compressa di ivacaftor 75 mg
Da 6 anni a < 12 anni, $\geq 30$ kg	Una compressa di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Una compressa di ivacaftor 150 mg
12 anni di età e oltre	Una compressa di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Una compressa di ivacaftor 150 mg
<b>Ivacaftor in associazione a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
Da 6 anni a < 12 anni, < 30 kg	Due compresse di ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Una compressa di ivacaftor 75 mg
Da 6 anni a < 12 anni, $\geq 30$ kg	Due compresse di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Una compressa di ivacaftor 150 mg
12 anni di età e oltre	Due compresse di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Una compressa di ivacaftor 150 mg

La dose della mattina e la dose della sera devono essere assunte a circa 12 ore di distanza, con alimenti contenenti grassi (vedere Modo di somministrazione).

### Dimenticanza di una dose

Se sono trascorse 6 ore o meno dalla dose della mattina o della sera dimenticata, il paziente deve essere avvisato di prenderla non appena possibile e di assumere poi la dose successiva all'ora regolarmente 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 un regime di associazione devono essere avvisati di non prendere più di una dose dell'uno o dell'altro medicinale contemporaneamente.

*Uso concomitante di inibitori del CYP3A*

Durante la somministrazione concomitante con moderati o forti inibitori del CYP3A, la dose di ivacaftor deve essere aggiustata come specificato nella Tabella 2. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

**Tabella 2: Raccomandazioni posologiche per l'uso concomitante con inibitori moderati o forti del CYP3A**

<b>Età/peso</b>	<b>Inibitori moderati del CYP3A</b>	<b>Inibitori forti del CYP3A*</b>
<b>Ivacaftor in monoterapia</b>		
6 anni di età e oltre, ≥ 25 kg	Una compressa della mattina di ivacaftor 150 mg una volta al giorno.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	Una compressa della mattina di ivacaftor 150 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
<b>Ivacaftor in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor</b>		
Da 6 anni a < 12 anni, < 30 kg	Alternare ogni giorno: - una compressa della mattina di tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg il primo giorno - una compressa della mattina di ivacaftor 75 mg il giorno successivo  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	Una compressa della mattina di tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
Da 6 anni a < 12 anni, ≥ 30 kg	Alternare ogni giorno: - una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg il primo giorno - una compressa della mattina di ivacaftor 150 mg il giorno successivo  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	Una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
12 anni di età e oltre	Alternare ogni giorno: - una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg il primo giorno - una compressa della mattina di ivacaftor 150 mg il giorno successivo  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	Una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
<b>Ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
Da 6 anni a < 12 anni, < 30 kg	Alternare ogni giorno: - due compresse della mattina di ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg il primo giorno - una compressa della mattina di ivacaftor 75 mg il giorno successivo  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	Due compresse della mattina di ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.

<b>Età/peso</b>	<b>Inibitori moderati del CYP3A</b>	<b>Inibitori forti del CYP3A*</b>
Da 6 anni a < 12 anni, ≥ 30 kg	<p>Alternare ogni giorno:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- due compresse della mattina di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg il primo giorno</li> <li>- una compressa della mattina di ivacaftor 150 mg il giorno successivo</li> </ul> <p>Nessuna dose della sera di ivacaftor.</p>	<p>Due compresse della mattina di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.</p> <p>Nessuna dose della sera di ivacaftor.</p>
12 anni di età e oltre	<p>Alternare ogni giorno:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- due compresse della mattina di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg il primo giorno</li> <li>- una compressa della mattina di ivacaftor 150 mg il giorno successivo</li> </ul> <p>Nessuna dose della sera di ivacaftor.</p>	<p>Due compresse della mattina di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.</p> <p>Nessuna dose della sera di ivacaftor.</p>

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Sono disponibili dati molto limitati per i pazienti anziani trattati con ivacaftor (somministrato in monoterapia o in un regime di associazione). Non è necessario un aggiustamento della dose specifico per questa popolazione di pazienti (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 severa (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 nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A).

Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B) o severa (Child-Pugh Classe C), la dose di ivacaftor in monoterapia deve essere aggiustata come specificato nella Tabella 3 (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

**Tabella 3: Raccomandazioni posologiche per i pazienti con compromissione epatica moderata o severa**

<b>Età/peso</b>	<b>Moderata (Child-Pugh Classe B)</b>	<b>Severa (Child-Pugh Classe C)</b>
<b>Ivacaftor in monoterapia</b>		
6 anni di età e oltre, $\geq 25$ kg	Una compressa della mattina di ivacaftor 150 mg una volta al giorno.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	<b>L'uso non è raccomandato</b> , a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi.  In caso di utilizzo, una compressa della mattina di ivacaftor 150 mg a giorni alterni, o con minore frequenza secondo la risposta clinica e la tollerabilità.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
<b>Ivacaftor in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor</b>		
Da 6 anni a < 12 anni, < 30 kg	Una compressa della mattina di tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg una volta al giorno.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	<b>L'uso non è raccomandato</b> , a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi.  In caso di utilizzo, una compressa della mattina di tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg una volta al giorno o con minore frequenza secondo la risposta clinica e la tollerabilità.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
Da 6 anni a < 12 anni, $\geq 30$ kg	Una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una volta al giorno.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	<b>L'uso non è raccomandato</b> , a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi.  In caso di utilizzo, una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una volta al giorno o con minore frequenza secondo la risposta clinica e la tollerabilità.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
12 anni di età e oltre	Una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una volta al giorno.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	<b>L'uso non è raccomandato</b> , a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi.  In caso di utilizzo, una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una volta al giorno o con minore frequenza secondo la risposta clinica e la tollerabilità.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.

Età/peso	Moderata (Child-Pugh Classe B)	Severa (Child-Pugh Classe C)
<b>Ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
Da 6 anni a < 12 anni, < 30 kg	<p><b>L'uso non è raccomandato</b>, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi.</p> <p>In caso di utilizzo, la dose deve essere aggiustata come segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Giorno 1: due compresse di ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg alla mattina</li> <li>Giorno 2: una compressa di ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg alla mattina</li> </ul> <p>Successivamente, continuare alternando la posologia del Giorno 1 e del Giorno 2.</p> <p>Nessuna dose della sera di ivacaftor.</p>	Non deve essere usato.
Da 6 anni a < 12 anni, ≥ 30 kg	<p><b>L'uso non è raccomandato</b>, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi.</p> <p>In caso di utilizzo, la dose deve essere aggiustata come segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Giorno 1: due compresse di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg alla mattina</li> <li>Giorno 2: una compressa di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg alla mattina</li> </ul> <p>Successivamente, continuare alternando la posologia del Giorno 1 e del Giorno 2.</p> <p>Nessuna dose della sera di ivacaftor.</p>	Non deve essere usato.
12 anni di età e oltre	<p><b>L'uso non è raccomandato</b>, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi.</p> <p>In caso di utilizzo, la dose deve essere aggiustata come segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Giorno 1: due compresse di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg alla mattina</li> <li>Giorno 2: una compressa di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg alla mattina</li> </ul> <p>Successivamente, continuare alternando la posologia del Giorno 1 e del Giorno 2.</p> <p>Nessuna dose della sera di ivacaftor.</p>	Non deve essere usato.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ivacaftor in monoterapia non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 1 mese o nei bambini di età inferiore a 6 mesi nati prematuri (età gestazionale inferiore a 37 settimane), né in

associazione con tezacaftor/ivacaftor nei bambini di età inferiore a 6 anni o in associazione con ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor nei bambini di età inferiore a 2 anni. Non ci sono dati disponibili.

Sono disponibili dati limitati in pazienti di età inferiore a 6 anni con una mutazione *R117H* nel gene *CFTR*. I dati disponibili in pazienti di età pari e superiore a 6 anni sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

#### 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, poiché attualmente non vi sono dati clinici disponibili a supporto di altri modi di somministrazione.

Ivacaftor compresse deve essere assunto con alimenti contenenti grassi.

Gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo 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*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* o mutazione *G970R* o *R117H* in almeno un allele del gene *CFTR* sono stati inclusi negli studi 770-102, 770-103, 770-111 e 770-110 (vedere paragrafo 5.1).

Nello studio 770-111 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> nell'arco delle 16 settimane di trattamento con ivacaftor, rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, l'uso di ivacaftor in monoterapia in questi pazienti non è raccomandato.

Minori evidenze di un effetto positivo di ivacaftor sono state osservate per i pazienti con una mutazione *R117H-7T* associata a malattia meno severa nello studio 770-110 (vedere paragrafo 5.1).

Ivacaftor in un regime di 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.

#### Aumento delle transaminasi e lesione epatica

In un paziente affetto da cirrosi e ipertensione portale è stata segnalata insufficienza epatica con conseguente trapianto durante il trattamento con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia epatica avanzata preesistente (ad es. cirrosi, ipertensione portale) e solo se si prevede che i benefici superino

i rischi. In caso di utilizzo, questi pazienti devono essere attentamente monitorati dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

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 regimi di associazione con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Nei pazienti trattati con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, questi aumenti sono stati talvolta associati ad aumenti concomitanti della bilirubina totale. Pertanto, si raccomanda di eseguire valutazioni delle transaminasi (ALT e AST) e della bilirubina totale per tutti i pazienti prima di iniziare ivacaftor, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per tutti i pazienti con anamnesi positiva per malattia epatica o 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 paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

### Compromissione epatica

L'uso di ivacaftor, in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor, non è raccomandato in pazienti di età pari e superiore a 6 anni con compromissione epatica severa, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi. Questi pazienti non devono essere trattati con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (vedere Tabella 3 al paragrafo 4.2 e paragrafi 4.8 e 5.2).

Per i pazienti di età pari e superiore a 6 anni con compromissione epatica moderata l'uso di ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor non è raccomandato. Il trattamento deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi. L'eventuale uso richiede cautela e l'impiego di una dose ridotta (vedere Tabella 3 al paragrafo 4.2 e paragrafi 4.8 e 5.2).

### Depressione

Depressione (inclusi idea suicida e tentato suicidio) è stata segnalata in pazienti trattati con ivacaftor, principalmente in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, con comparsa in genere entro tre mesi dall'inizio del trattamento e in pazienti con anamnesi positiva per disturbi psichiatrici. In alcuni casi, un miglioramento dei sintomi è stato riferito dopo la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. I pazienti (e le persone che li assistono) devono essere avvertiti della necessità di monitorare l'eventuale comparsa di umore depresso, pensieri suicidi o alterazioni insolite del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico in presenza di questi sintomi.

### Compromissione renale

Si raccomanda cautela nell'uso di ivacaftor in pazienti con compromissione renale severa 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.

## Eventi di eruzione cutanea

L'incidenza di eventi di eruzione cutanea con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor è stata superiore nelle donne rispetto agli uomini, in particolare nelle donne che assumono contraccettivi ormonali. Il ruolo dei contraccettivi ormonali nella comparsa di eruzione cutanea non può essere escluso. Nelle pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali e sviluppano eruzione cutanea, si deve considerare l'interruzione del trattamento con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e contraccettivi ormonali. Una volta risolta l'eruzione cutanea, si deve considerare se la ripresa del trattamento con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor senza contraccettivi ormonali risulti appropriata. Se l'eruzione cutanea non ricompare, si può considerare la ripresa dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8).

## Interazioni con altri medicinali

### *Induttori del CYP3A*

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

### *Inibitori del CYP3A*

L'esposizione a ivacaftor, tezacaftor ed elexacaftor risulta aumentata in caso di somministrazione concomitante con inibitori forti o moderati del CYP3A. La dose di ivacaftor deve essere aggiustata in caso di somministrazione concomitante con inibitori forti o moderati del CYP3A (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2 e paragrafo 4.5).

## Popolazione pediatrica

Casi di opacità del cristallino/cataratta non congenita, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici trattati con ivacaftor e regimi contenenti 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 con ivacaftor. Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con ivacaftor si raccomandano esami oftalmologici al basale e durante il trattamento (vedere paragrafo 5.3).

## Eccipienti con effetti noti

### *Lattosio*

Questo medicinale 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 compressa, 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-glicoproteina (P-gp) e un potenziale inibitore del CYP2C9. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che ivacaftor non è un substrato per la P-gp.

## 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 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 ivacaftor 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 ivacaftor in caso di somministrazione concomitante con potenti inibitori del CYP3A, come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante con fluconazolo, un inibitore moderato 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 ivacaftor per i pazienti che assumono inibitori moderati del CYP3A in associazione, come fluconazolo, eritromicina e verapamil (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2 e paragrafo 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 devono essere evitati durante il trattamento con ivacaftor (vedere paragrafo 4.2).

## Potenziale di interazione di ivacaftor con trasportatori

Studi *in vitro* hanno mostrato che ivacaftor non è un substrato per OATP1B1 o OATP1B3. Ivacaftor e i corrispondenti metaboliti sono substrati della BCRP *in vitro*. A causa della elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di escrezione in forma immodificata di ivacaftor, non si prevede che la somministrazione concomitante di inibitori della BCRP alteri l'esposizione a ivacaftor e M1-IVA, mentre non è previsto che variazioni potenziali dell'esposizione a M6-IVA siano rilevanti dal punto di vista clinico.

### *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 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 CYP2C9 e/o della P-gp e/o del CYP3A, 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 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 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.

#### *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 limitati (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 ivacaftor durante la gravidanza.

### Allattamento

Dati limitati mostrano che ivacaftor è escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con ivacaftor 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**

Ivacaftor altera lievemente la capacità di guidare veicoli e 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 sono 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'espettorato (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'espettorato (11,8%).

Le reazioni avverse serie includevano dolore addominale (0,9%) e aumenti delle transaminasi (1,8%) nei pazienti trattati con ivacaftor, mentre reazioni avverse serie di eruzione cutanea sono state segnalate nell'1,5% dei pazienti di età pari e superiore a 12 anni trattati con un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 4 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 4 sono riportate anche le ulteriori reazioni avverse osservate con ivacaftor in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor e/o in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10000$ ); 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 4: Reazioni avverse**

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	molto comune
	Nasofaringite	molto comune
	Influenza <sup>†</sup>	comune
	Rinite	comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia <sup>†</sup>	comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	molto comune
	Capogiro	molto comune

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza</b>
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
	Respirazione anormale <sup>†</sup>	comune
	Rinorrea <sup>†</sup>	comune
	Congestione sinusale	comune
	Eritema faringeo	comune
	Respiro sibilante <sup>†</sup>	non comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	molto comune
	Diarrea	molto comune
	Dolore addominale superiore <sup>†</sup>	comune
	Flatulenza <sup>†</sup>	comune
	Nausea <sup>*</sup>	comune
Patologie epatobiliari	Aumenti delle transaminasi	molto comune
	Alanina aminotransferasi aumentata <sup>†</sup>	molto comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata <sup>†</sup>	comune
	Lesione del fegato <sup>^</sup>	non nota
	Aumento della bilirubina totale <sup>^</sup>	non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	molto comune
	Acne <sup>†</sup>	comune
	Prurito <sup>†</sup>	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'espettorato	molto comune
	Creatinfosfochinasi ematica aumentata <sup>†</sup>	comune
	Pressione arteriosa aumentata <sup>†</sup>	non comune

\* Reazioni avverse e frequenze segnalate da studi clinici con ivacaftor in associazione con tezacaftor/ivacaftor.

<sup>†</sup> Reazioni avverse e frequenze segnalate da studi clinici con ivacaftor in associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

<sup>^</sup> Lesione del fegato (aumento di ALT e AST e della bilirubina totale) segnalata dai dati post-marketing con ivacaftor in associazione a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Questa ha incluso anche insufficienza epatica con conseguente trapianto in un paziente con cirrosi e ipertensione portale preesistenti. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Aumento delle transaminasi*

Durante gli studi 770-102 e 770-103 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 tezacaftor/ivacaftor, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 volte l'ULN è stata dello 0,2%, dell'1,0% e del 3,4% nei pazienti trattati con tezacaftor/ivacaftor e dello 0,4%, dell'1,0% e del 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 trattato con tezacaftor/ivacaftor ha manifestato un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN.

Durante lo studio clinico di fase 3 controllato verso placebo, della durata di 24 settimane di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, questi valori sono stati pari a 1,5%, 2,5% e 7,9% nei pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e a 1,0%, 1,5% e 5,5% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza delle reazioni avverse di aumenti delle transaminasi è stata del 10,9% nei pazienti trattati con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e del 4,0% nei pazienti trattati con placebo.

Sono stati segnalati casi post-marketing di interruzione del trattamento a causa di transaminasi elevate (vedere paragrafo 4.4).

### *Eventi di eruzione cutanea*

Nello studio 445-102, l'incidenza di eventi di eruzione cutanea (ad es. eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa) è stata del 10,9% nei pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e del 6,5% nei pazienti trattati con placebo. Gli eventi di eruzione cutanea sono stati in genere di severità da lieve a moderata. L'incidenza di eventi di eruzione cutanea in base al sesso è stata del 5,8% negli uomini e del 16,3% nelle donne tra i pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e del 4,8% negli uomini e dell'8,3% nelle donne tra i pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, l'incidenza di eventi di eruzione cutanea è stata del 20,5% nelle donne che assumevano contraccettivi ormonali e del 13,6% nelle donne che non li assumevano (vedere paragrafo 4.4).

### *Creatinfosfochinasi aumentata*

Nello studio 445-102, l'incidenza di livelli massimi di creatinfosfochinasi > 5 volte l'ULN è stata del 10,4% nei pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e del 5,0% nei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti della creatinfosfochinasi osservati sono stati in genere transitori e asintomatici e in molti casi erano preceduti da esercizio fisico. Nessun paziente trattato con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ha interrotto il trattamento per l'aumento della creatinfosfochinasi.

### Pressione arteriosa aumentata

Nello studio 445-102, l'aumento massimo rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato rispettivamente di 3,5 mmHg e di 1,9 mmHg, per i pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (basale: 113 mmHg sistolica e 69 mmHg diastolica), e rispettivamente di 0,9 mmHg e di 0,5 mmHg per i pazienti trattati con placebo (basale: 114 mmHg sistolica e 70 mmHg diastolica).

La percentuale di pazienti che hanno registrato un valore della pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg o della pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg in almeno due occasioni è stata rispettivamente del 5,0% e del 3,0% nei pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, in confronto rispettivamente al 3,5% e al 3,5% nei pazienti trattati con placebo.

### Popolazione pediatrica

#### Ivacaftor in monoterapia

La sicurezza di ivacaftor in monoterapia per 24 settimane è stata valutata in 43 pazienti di età compresa fra 1 mese e meno di 24 mesi (7 dei quali di età inferiore a 4 mesi), 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 di ivacaftor (in monoterapia o in un regime di associazione) è coerente fra pazienti pediatrici ed è coerente inoltre con quello dei pazienti adulti.

L'incidenza di aumenti delle transaminasi (ALT o AST) osservata negli studi 770-103, 770-111 e 770-110 (pazienti di età compresa fra 6 e meno di 12 anni), nello studio 770-108 (pazienti di età compresa fra 2 e meno di 6 anni) e nello studio 770-124 (pazienti di età compresa fra 1 mese e meno di 24 mesi) è descritta nella Tabella 5. Negli studi controllati verso placebo, l'incidenza di aumenti delle transaminasi è stata simile fra il trattamento con ivacaftor (15,0%) e il placebo (14,6%). Gli aumenti massimi nei test di funzionalità epatica (LFT) sono stati in genere più elevati nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti di età superiore. In tutte le popolazioni, gli aumenti massimi negli LFT sono tornati ai livelli del basale dopo l'interruzione e 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.

Nello studio 770-108 ivacaftor è stato interrotto definitivamente in un paziente. Nello studio 770-124, nella coorte di pazienti di età compresa fra 1 mese e meno di 4 mesi, 1 paziente di 1 mese di età (14,3%) ha avuto valori di transaminasi di ALT > 8 volte l'ULN e AST da > 3 a ≤ 5 volte l'ULN, che hanno portato all'interruzione del trattamento con ivacaftor (vedere paragrafo 4.4 per la gestione dell'aumento delle transaminasi).

**Tabella 5: Aumenti delle transaminasi nei pazienti di età compresa tra 1 mese e < 12 anni di età trattati con ivacaftor in monoterapia**

Fascia d'età	n	% di pazienti > 3 volte l'ULN	% di pazienti > 5 volte l'ULN	% di pazienti > 8 volte l'ULN
Da 6 a < 12 anni	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
Da 2 a < 6 anni	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
Da 12 a < 24 mesi	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
Da 1 mese a < 12 mesi	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

### *Ivacaftor in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor*

La sicurezza di tezacaftor/ivacaftor in associazione a ivacaftor è stata valutata in 124 pazienti di età compresa fra 6 e meno di 12 anni. La dose di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg e ivacaftor 150 mg non è stata valutata negli studi clinici in bambini di età compresa fra 6 e meno di 12 anni con peso corporeo compreso fra 30 e < 40 kg.

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

Durante lo studio di fase 3 in aperto, della durata di 24 settimane, condotto in pazienti di età compresa fra 6 e meno di 12 anni (studio 661-113 parte B, n = 70), l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente dell'1,4%, del 4,3% e del 10,0%. Nessun paziente trattato con tezacaftor/ivacaftor ha manifestato un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN, né ha interrotto il trattamento con tezacaftor/ivacaftor a causa di aumenti delle transaminasi. Un paziente ha interrotto il trattamento a causa di un aumento delle transaminasi e ha in seguito ripreso il trattamento con tezacaftor/ivacaftor con successo (vedere paragrafo 4.4 per la gestione dell'aumento delle transaminasi).

### *Ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

I dati di sicurezza di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor in associazione a ivacaftor sono stati valutati negli studi 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 e 445-111 in 228 pazienti di età compresa fra 2 e meno di 18 anni. Il profilo di sicurezza è generalmente coerente fra pazienti pediatriche e adulti.

Durante lo studio 445-106 condotto in pazienti di età compresa fra 6 e meno di 12 anni, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente dello 0,0%, dell'1,5% e del 10,6%. Nessun paziente trattato con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ha manifestato un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN, né ha interrotto il trattamento a causa di aumenti delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Durante lo studio 445-111 condotto in pazienti di età compresa fra 2 e meno di 6 anni, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente dell'1,3%, del 2,7% e dell'8,0%. Nessun paziente trattato con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ha manifestato un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN, né ha interrotto il trattamento a causa di aumenti delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

### *Eruzione cutanea*

Durante lo studio 445-111 condotto in pazienti di età compresa fra 2 e meno di 6 anni, 15 (20,0%) soggetti hanno avuto almeno 1 evento di eruzione cutanea, 4 (9,8%) donne e 11 (32,4%) uomini.

### *Opacità lenticolare*

Un paziente ha avuto un evento avverso di opacità lenticolare.

### 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 potenzia 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). La mutazione *G970R* causa un difetto di splicing, che si traduce in una carenza o assenza di proteina CFTR sulla superficie cellulare, che può spiegare i risultati osservati nei soggetti con questa mutazione nello studio 770-111 (vedere i dati riportati in Effetti farmacodinamici ed Efficacia e sicurezza clinica).

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 770-102 e 770-103 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 770-111, 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 770-110, 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). In analisi di sottogruppi per età, la differenza di trattamento è stata -21,87 mmol/L (IC al 95%: -26,46, -17,28), in pazienti di età pari o superiore a 18 anni, e -27,63 mmol/L (IC al 95%: -37,16, -18,10) in pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni. In questo studio sono stati arruolati due pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni.

##### *Ivacaftor in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor*

Nello studio 661-106 (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).

Nello studio 661-108 (pazienti eterozigoti per la mutazione *F508del* e una seconda mutazione associata con attività residua di CFTR), la differenza di trattamento 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 tezacaftor/ivacaftor in associazione con ivacaftor e placebo, e -4,5 mmol/L (IC al 95%: -6,7, -2,3) tra ivacaftor e placebo.

Nello studio 661-115 (pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni omozigoti o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una seconda mutazione associata ad attività residua di CFTR), la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale alla settimana 8 per il trattamento, è stata pari a -12,3 mmol/L (IC al 95%: -15,3; -9,3) nel gruppo tezacaftor/ivacaftor.

#### *Ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

Nello studio 445-102 (pazienti con una mutazione *F508del* su un allele e una mutazione sul secondo allele che prevede la mancata produzione di una proteina CFTR o una proteina CFTR che non trasporta cloruro e non risponde a ivacaftor e a tezacaftor/ivacaftor (mutazione a funzione minima) *in vitro*), la differenza di trattamento di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor rispetto al placebo, per la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale fino alla settimana 24 compresa, è stata pari a -41,8 mmol/L (IC al 95%: -44,4, -39,3).

Nello studio 445-103 (pazienti omozigoti per la mutazione *F508del*), la differenza di trattamento di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor rispetto a tezacaftor/ivacaftor, per la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale alla settimana 4, è stata pari a -45,1 mmol/L (IC al 95%: -50,1; -40,1).

Nello studio 445-104 (pazienti eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione sul secondo allele con difetto di gating o attività residua di CFTR), la differenza di trattamento di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor rispetto al gruppo di controllo (gruppo trattato con ivacaftor in monoterapia o gruppo trattato con tezacaftor/ivacaftor in associazione con ivacaftor), per la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale alla settimana 8, è stata pari a -23,1 mmol/L (IC al 95%: -26,1; -20,1).

Nello studio 445-106 (pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione a funzione minima), la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale (n = 62) fino alla settimana 24 compresa (n = 60) è stata pari a -60,9 mmol/L (IC al 95%: -63,7; -58,2)\*. La variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale fino alla settimana 12 compresa (n = 59) è stata pari a -58,6 mmol/L (IC al 95%: -61,1; -56,1).

\* Non tutti i partecipanti inclusi nelle analisi avevano dati disponibili per tutte le visite di follow-up, in particolare dalla settimana 16 in poi. La pandemia di COVID-19 ha ostacolato la raccolta dei dati alla settimana 24, mentre ha avuto un minore impatto sui dati alla settimana 12.

Nello studio 445-116 (pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione a funzione minima), la differenza media di trattamento secondo il metodo dei minimi quadrati per il gruppo trattato con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor in associazione con ivacaftor rispetto al placebo, per la variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale fino alla settimana 24 compresa, è stata pari a -51,2 mmol/L (IC al 95%: -55,3; -47,1).

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Ivacaftor in monoterapia*

##### Studi 770-102 e 770-103: studi in pazienti con FC con mutazioni di gating *G551D*

L'efficacia di ivacaftor 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 un allele e avevano una previsione di FEV<sub>1</sub> ≥ 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 770-102 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<sub>1</sub> predetto medio 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 770-103 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<sub>1</sub> predetto medio 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<sub>1</sub> predetto inferiore al 70% al basale.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era la variazione assoluta media dal basale della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, nell'arco di 24 settimane di trattamento.

La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, dal basale alla settimana 24, era di 10,6 punti percentuali (8,6, 12,6) nello studio 770-102 e di 12,5 punti percentuali (6,6, 18,3) nello studio 770-103. La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione media relativa (IC al 95%) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, dal basale alla settimana 24, era del 17,1% (13,9, 20,2) nello studio 770-102 e del 15,8% (8,4, 23,2) nello studio 770-103. La variazione media del FEV<sub>1</sub> (L), dal basale alla settimana 24, è stata 0,37 L nel gruppo ivacaftor e 0,01 L nel gruppo placebo nello studio 770-102, e 0,30 L nel gruppo ivacaftor e 0,07 L nel gruppo placebo nello studio 770-103. In entrambi gli studi, il miglioramento del FEV<sub>1</sub> 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%) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, dal basale alla settimana 24, nei pazienti da 12 a 17 anni di età nello studio 770-102 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%) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, dal basale alla settimana 24, nei pazienti con FEV<sub>1</sub> predetto al basale superiore al 90% nello studio 770-103 era di 6,9 punti percentuali (-3,8, 17,6).

I risultati per gli endpoint secondari clinicamente rilevanti sono riportati nella Tabella 6.

**Tabella 6: Effetto di ivacaftor su altri endpoint di efficacia negli studi 770-102 e 770-103**

Endpoint	Studio 770-102		Studio 770-103	
	Differenza tra i trattamenti <sup>a</sup> (IC al 95%)	Valore <i>p</i>	Differenza tra i trattamenti <sup>a</sup> (IC al 95%)	Valore <i>p</i>
<b>Variatione assoluta media rispetto al basale del punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R<sup>b</sup> (punti)<sup>c</sup></b>				
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
<b>Rischio relativo di esacerbazione polmonare</b>				
Fino alla settimana 24	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Fino alla settimana 48	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Variatione assoluta media rispetto al basale del peso corporeo (kg)</b>				
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
<b>Variatione media rispetto al basale dell'IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
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
<b>Variatione media rispetto al basale degli z-score</b>				
z-score del peso per età alla settimana 48 <sup>e</sup>	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 <sup>e</sup>	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

<sup>a</sup> Differenza tra i trattamenti = effetto di ivacaftor – effetto del placebo

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

<sup>c</sup> I dati dello studio 770-102 sono stati combinati dal CFQ-R per adulti/adolescenti e dal CFQ-R per bambini di 12-13 anni; i dati dello studio 770-103 sono stati ottenuti dal CFQ-R per bambini di 6-11 anni

<sup>d</sup> Hazard ratio per il tempo alla prima esacerbazione polmonare

<sup>e</sup> Nei soggetti al di sotto di 20 anni di età (curve di crescita CDC)

#### Studio 770-111: studio in pazienti con FC con mutazioni di gating non-G551D

Lo studio 770-111 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 G970R o una mutazione di gating non-G551D nel gene CFTR (G178R, S549N, S549R, G551S, 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 FEV<sub>1</sub> predetto al basale  $\geq 40\%$  (FEV<sub>1</sub> predetto medio 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 770-111, la percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto medio 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, della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto (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 complessiva dello studio 770-111 (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 della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto alla settimana 8) è riportato nella Tabella 7. Sulla base della risposta clinica (percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto) e farmacodinamica (cloruro nel sudore) a ivacaftor, non è stato possibile stabilire l'efficacia nei pazienti con mutazione *G970R*.

**Tabella 7: Effetto di ivacaftor sulle variabili di efficacia nella popolazione complessiva e per specifiche mutazioni del *CFTR***

Variazione assoluta del FEV <sub>1</sub> predetto	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	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)
<b>Pazienti raggruppati per tipi di mutazione (n)</b> 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 della percentuale del FEV <sub>1</sub> predetto (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 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>#</sup> (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 <sup>††</sup> (-71, -54)	5 (-3, 13)

\* I test statistici non sono stati eseguiti a causa dei numeri limitati per le mutazioni individuali.

<sup>†</sup> Rispecchia i risultati dell'unico paziente con mutazione *G551S* con dati al punto di rilevazione temporale di 8 settimane.

<sup>††</sup> n = 3 per l'analisi della variazione assoluta del cloruro nel sudore.

<sup>#</sup> Causa un difetto di splicing che si traduce in una carenza o assenza di proteina CFTR sulla superficie cellulare.

Nella parte 2 dello studio 770-111, la variazione assoluta media (DS) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto 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) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, 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%) nella percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto 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) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, rispetto alla settimana 16 della parte 2, è stata di -7,4% (5,5%).

Studio 770-104: Studio in pazienti con FC con mutazione F508del nel gene CFTR

Lo studio 770-104 (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 FEV<sub>1</sub> predetto  $\geq 40\%$ .

La variazione assoluta media, dal basale alla fine della settimana 16, della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto (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 770-105: studio di estensione in aperto

Nello studio 770-105 i pazienti che avevano completato il trattamento negli studi 770-102 e 770-103 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 770-102 sono passati allo studio 770-105, 67 nel gruppo placebo/ivacaftor e 77 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor. Quarantotto (48) pazienti dello studio 770-103 sono passati allo studio 770-105, 22 nel gruppo placebo/ivacaftor e 26 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor.

La Tabella 8 mostra i risultati della variazione assoluta media (DS) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto per entrambi i gruppi di pazienti. Per i pazienti del gruppo placebo/ivacaftor, la percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto al basale è quella dello studio 770-105, mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor il valore basale è quello degli studi 770-102 e 770-103.

**Tabella 8: Effetto di ivacaftor sulla percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto nello studio 770-105**

Studio iniziale e gruppo di trattamento	Durata del trattamento con ivacaftor (settimane)	Variazione assoluta rispetto al basale della percentuale del FEV <sub>1</sub> predetto (punti percentuali)	
		N	Media (DS)
<b>Studio 770-102</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Studio 770-103</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	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.

<sup>†</sup> Variazione rispetto al basale dello studio precedente, dopo 48 settimane di trattamento con placebo.

Se si confronta la variazione assoluta media (DS) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto dal valore basale nello studio 770-105, per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor (n = 72) trasferiti dallo studio 770-102, la

variazione assoluta media (DS) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto risulta pari allo 0,0% (9,05), mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor (n = 25) trasferiti dallo studio 770-103 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) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto fino alla settimana 144. Non vi sono stati ulteriori miglioramenti nello studio 770-105 (dalla settimana 48 alla settimana 144).

Per i pazienti nel gruppo placebo/ivacaftor provenienti dallo studio 770-102, 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 770-105, 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 770-102, 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 770-105, 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 770-103, il numero di eventi è stato complessivamente basso.

#### Studio 770-110: studio in pazienti affetti da FC con mutazione R117H nel gene CFTR

Lo studio 770-110 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 confermata di *R117H* era *5T* in 38 pazienti e *7T* in 16 pazienti. Al basale, il FEV<sub>1</sub> predetto medio 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, nella percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto (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 pazienti con ivacaftor). Il trattamento con ivacaftor ha prodotto una variazione assoluta media della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto 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 in pazienti con variante genetica *R117H-5T* confermata, la differenza nella variazione assoluta media, dal basale fino alla settimana 24, nella percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto 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).

Per le variabili secondarie di efficacia, non sono state osservate differenze di trattamento per ivacaftor rispetto al placebo nella variazione assoluta dal basale dell'IMC alla settimana 24 o nel tempo alla prima esacerbazione polmonare. Differenze di trattamento sono state osservate per la variazione assoluta del punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R fino alla settimana 24 (la differenza di trattamento di ivacaftor rispetto al placebo era 8,4 [IC al 95%: 2,2, 14,6] punti) e per la variazione media rispetto al basale del cloruro nel sudore (vedere Effetti farmacodinamici).

#### *Ivacaftor in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor o con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

L'efficacia e la sicurezza di ivacaftor in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor in pazienti con FC di età pari e superiore a 12 anni 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 omozigoti per la mutazione *F508del* (studio 661-106), 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 eterozigoti per la mutazione *F508del* e con una seconda mutazione associata ad attività residua di CFTR (studio 661-108). La sicurezza e l'efficacia a lungo termine del regime di associazione sono state

valutate in entrambe le popolazioni di pazienti anche in uno studio di estensione a lungo termine in aperto, rollover, della durata di 96 settimane (studio 661-110). Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tezacaftor/ivacaftor per maggiori informazioni.

L'efficacia e la sicurezza di ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor in pazienti di età pari e superiore a 12 anni sono state dimostrate in tre studi di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (i pazienti erano eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione a funzione minima sul secondo allele, n = 403), con controllo attivo (i pazienti erano omozigoti per la mutazione *F508del*, n = 107, o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione di gating o associata ad attività di CFTR residua sul secondo allele, n = 258), della durata rispettivamente di 24 (studio 445-102), 4 (studio 445-103) e 8 settimane (studio 445-104). I pazienti di tutti gli studi erano eleggibili a partecipare a studi di estensione a lungo termine rollover, in aperto (studio 445-105 o studio 445-110). Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor per maggiori informazioni.

### Popolazione pediatrica

#### *Ivacaftor in regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor*

L'efficacia e la sicurezza in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (età media 8,6 anni) sono state valutate in uno studio di fase 3, in doppio cieco, della durata di 8 settimane (studio 661-115), condotto in 67 pazienti randomizzati in rapporto 4:1 a ivacaftor in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor o a un trattamento in cieco. Quarantadue pazienti erano omozigoti per la mutazione *F508del* (F/F) e 12 erano eterozigoti per la mutazione *F508del* e una seconda mutazione associata ad attività di CFTR residua (F/RF). I pazienti erano eleggibili a partecipare a uno studio rollover in aperto, della durata di 96 settimane (studio 661-116 parte A). Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di tezacaftor/ivacaftor per maggiori informazioni.

#### *Ivacaftor in regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

La farmacocinetica e la sicurezza in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (n = 66) e in quelli di età compresa tra 2 e meno di 6 anni (n = 75) che hanno almeno una mutazione *F508del* sono state valutate in due studi in aperto di 24 settimane (studio 445-106 e studio 445-116). Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor per maggiori informazioni.

## **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 10,60 (5,26)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  e 0,768 (0,233)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . 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. In caso di somministrazione con alimenti contenenti grassi, l'esposizione di ivacaftor è aumentata di circa 2,5-4 volte. In caso di somministrazione con tezacaftor ed elexacaftor, l'aumento dell'AUC è stato simile (rispettivamente circa 3 volte e da 2,5 a 4 volte). Pertanto, ivacaftor somministrato in monoterapia o in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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 (comprese 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 L (122).

### 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 cinquantesimo della potenza di ivacaftor e non è considerato farmacologicamente attivo.

Nei pazienti con genotipo eterozigote per il CYP3A4\*22 l'esposizione a ivacaftor, tezacaftor ed elexacaftor è simile a quella indotta dalla somministrazione concomitante di un inibitore debole del CYP3A4, il cui effetto è risultato essere non clinicamente rilevante. Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose di ivacaftor, tezacaftor o elexacaftor. Si prevede un effetto più forte nei pazienti con genotipo omozigote per il CYP3A4\*22. Tuttavia, non sono disponibili dati per tali pazienti.

### 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.

### Popolazioni speciali

#### *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 0,735 [0,331]  $\mu g/mL$ ), ma presentavano un raddoppiamento approssimativo dell' $AUC_{0-\infty}$  di ivacaftor (media [ $\pm DS$ ] di 16,80 [6,14]  $\mu g \cdot h/mL$ ), rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche. Le simulazioni per la predizione dell'esposizione di ivacaftor allo *steady state* hanno dimostrato che, riducendo la dose 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.

Nei soggetti con compromissione della funzionalità epatica moderata (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9) l' $AUC$  di ivacaftor è aumentata di circa il 50% dopo dosi ripetute per 10 giorni di tezacaftor e ivacaftor o di ivacaftor, tezacaftor ed elexacaftor.

L'impatto di una compromissione epatica severa (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.

Per istruzioni sull'uso appropriato e sulla modifica della dose, vedere la Tabella 3, paragrafo 4.2.

#### *Compromissione renale*

Non sono stati eseguiti studi di farmacocinetica con 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 a pazienti con compromissione renale severa (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 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.

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 compartimentale, viene presentata per fascia d'età nella Tabella 9.

**Tabella 9: Esposizione media (DS) a ivacaftor per fascia d'età**

Fascia d'età	Dose	C <sub>min, ss</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/mL)
da 1 mese a meno di 2 mesi di età (≥ 3 kg)*	13,4 mg ogni 24 h	0,300 (0,221) <sup>†</sup>	5,84 (2,98) <sup>†</sup>
da 2 mesi a meno di 4 mesi di età (≥ 3 kg)*	13,4 mg ogni 12 h	0,406 (0,266) <sup>†</sup>	6,45 (3,43) <sup>†</sup>
da 4 mesi a meno di 6 mesi di età (≥ 5 kg)*	25 mg ogni 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
da 6 mesi a meno di 12 mesi di età (da ≥ 5 kg a < 7 kg) <sup>‡</sup>	25 mg ogni 12 h	0,336	5,41
da 6 mesi a meno di 12 mesi di età (da 7 kg a < 14 kg)	50 mg ogni 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
da 12 mesi a meno di 24 mesi di età (da 7 kg a < 14 kg)	50 mg ogni 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)

Fascia d'età	Dose	C <sub>min, ss</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/mL)
da 12 mesi a meno di 24 mesi di età (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
da 2 a 5 anni di età (< 14 kg)	50 mg ogni 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
da 2 a 5 anni di età (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
da 6 a 11 anni di età <sup>§</sup> (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
da 6 a 11 anni di età <sup>§</sup> (≥ 25 kg)	150 mg ogni 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
da 12 a 17 anni di età	150 mg ogni 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
adulti (≥ 18 anni di età)	150 mg ogni 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

\* I pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 6 mesi avevano un'età gestazionale ≥ 37 settimane.

† Le esposizioni nei soggetti da 1 mese a meno di 4 mesi di età sono predizioni basate su simulazioni tratte dal modello di farmacocinetica su base fisiologica, incorporando i dati dalla corrispondente fascia d'età.

‡ Valori basati sui dati derivati da un singolo paziente; deviazione standard non riportata.

§ Le esposizioni nei soggetti da 6 a 11 anni di età sono predizioni basate su simulazioni tratte dal modello di farmacocinetica di popolazione, utilizzando i dati ottenuti per questa fascia d'età.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

#### Gravidanza e fertilità

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. Il passaggio transplacentare di ivacaftor è stato osservato in femmine di ratto e coniglio gravide.

#### Sviluppo peri- 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.

#### Studi condotti in animali giovani

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)  
Silice colloidale anidra  
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)  
Soluzione di ammoniacca concentrata

### 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

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.

#### Kalydeco 75 mg compresse rivestite con film

Sono disponibili le seguenti confezioni:

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

## Kalydeco 150 mg compresse rivestite con film

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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
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  
EU/1/12/782/007

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2012  
Data del rinnovo più recente: 29 aprile 2022

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.emea.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kalydeco 13,4 mg granulato in bustina  
Kalydeco 25 mg granulato in bustina  
Kalydeco 50 mg granulato in bustina  
Kalydeco 59,5 mg granulato in bustina  
Kalydeco 75 mg granulato in bustina

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Kalydeco 13,4 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 13,4 mg di ivacaftor.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni bustina contiene 19,7 mg di lattosio monoidrato.

### Kalydeco 25 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 25 mg di ivacaftor.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni bustina contiene 36,6 mg di lattosio monoidrato.

### 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 monoidrato.

### Kalydeco 59,5 mg granulato in bustina

Ogni bustina contiene 59,5 mg di ivacaftor.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni bustina contiene 87,3 mg di lattosio 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 monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato in bustina (granulato)

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Kalydeco granulato è indicato

- In monoterapia per il trattamento di bambini di almeno 1 mese di età e con peso corporeo da 3 kg a meno di 25 kg affetti da fibrosi cistica (FC), che hanno una mutazione *R117H CFTR* o 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).
- In un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e meno di 6 anni, che hanno almeno una mutazione *F508del* nel gene *CFTR* (vedere paragrafo 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 (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

Le raccomandazioni posologiche sono riportate nella Tabella 1.

**Tabella 1: Raccomandazioni posologiche**

Età	Peso	Dose della mattina	Dose della sera
<b>Ivacaftor in monoterapia</b>			
Da 1 mese a meno di 2 mesi	≥ 3 kg	Una bustina di ivacaftor 13,4 mg granulato	Nessuna dose della sera
Da 2 mesi a meno di 4 mesi	≥ 3 kg	Una bustina di ivacaftor 13,4 mg granulato	Una bustina di ivacaftor 13,4 mg granulato
Da 4 mesi a meno di 6 mesi	≥ 5 kg	Una bustina di ivacaftor 25 mg granulato	Una bustina di ivacaftor 25 mg granulato
6 mesi e oltre	Da ≥ 5 kg a < 7 kg	Una bustina di ivacaftor 25 mg granulato	Una bustina di ivacaftor 25 mg granulato
	Da ≥ 7 kg a < 14 kg	Una bustina di ivacaftor 50 mg granulato	Una bustina di ivacaftor 50 mg granulato
	Da ≥ 14 kg a < 25 kg	Una bustina di ivacaftor 75 mg granulato	Una bustina di ivacaftor 75 mg granulato
	≥ 25 kg	Per maggiori dettagli consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Kalydeco compresse.	

Età	Peso	Dose della mattina	Dose della sera
<b>Ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>			
Da 2 anni a meno di 6 anni	Da 10 kg a < 14 kg	Una bustina di ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulato	Una bustina di ivacaftor 59,5 mg granulato
	≥ 14 kg	Una bustina di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulato	Una bustina di ivacaftor 75 mg granulato

La dose della mattina e la dose della sera devono essere assunte a circa 12 ore di distanza con alimenti contenenti grassi (vedere Modo di somministrazione).

#### *Dimenticanza di una dose*

Se sono trascorse 6 ore o meno dalla dose della mattina o della sera dimenticata, il paziente deve essere avvisato di prenderla non appena possibile e di assumere poi la dose successiva all'ora regolarmente 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 un regime di associazione devono essere avvisati di non prendere più di una dose dell'uno o dell'altro medicinale contemporaneamente.

#### *Uso concomitante di inibitori del CYP3A*

Durante la somministrazione concomitante con moderati o forti inibitori del CYP3A, la dose di ivacaftor deve essere aggiustata come specificato nella Tabella 2 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

**Tabella 2: Raccomandazioni posologiche per l'uso concomitante con inibitori moderati o forti del CYP3A**

<b>Età/peso</b>	<b>Inibitori moderati del CYP3A</b>	<b>Inibitori forti del CYP3A</b>
<b>Ivacaftor in monoterapia</b>		
Da 1 mese a meno di 6 mesi	<b>L'uso non è raccomandato.</b>	<b>L'uso non è raccomandato.</b>
6 mesi di età e oltre, da $\geq 5$ kg a $< 7$ kg	Una bustina di ivacaftor 25 mg granulato una volta al giorno.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	Una bustina di ivacaftor 25 mg granulato due volte alla settimana.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
6 mesi di età e oltre, da $\geq 7$ kg a $< 14$ kg	Una bustina di ivacaftor 50 mg granulato una volta al giorno.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	Una bustina di ivacaftor 50 mg granulato due volte alla settimana.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
6 mesi di età e oltre, da $\geq 14$ kg a $< 25$ kg	Una bustina di ivacaftor 75 mg granulato una volta al giorno.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	Una bustina di ivacaftor 75 mg granulato due volte alla settimana.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
<b>Ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		
Da 2 anni a meno di 6 anni, da 10 kg a $< 14$ kg	Alternare ogni giorno: - una bustina della mattina di ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulato il primo giorno - una bustina della mattina di ivacaftor 59,5 mg granulato il giorno successivo  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	Una bustina di ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulato due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
Da 2 anni a meno di 6 anni, $\geq 14$ kg	Alternare ogni giorno: - una bustina della mattina di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulato il primo giorno - una bustina della mattina di ivacaftor 75 mg granulato il giorno successivo  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	Una bustina di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulato due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.

### 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 severa (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 di 6 mesi di età e oltre con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A). Il trattamento con ivacaftor non è raccomandato nei pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 6 mesi con qualsiasi livello di compromissione epatica.

Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh Classe B) o con compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C) la dose di ivacaftor deve essere aggiustata come specificato nella Tabella 3 (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

**Tabella 3: Raccomandazioni posologiche per pazienti con compromissione epatica moderata o severa**

Età/peso	Moderata (Child-Pugh Classe B)	Severa (Child-Pugh Classe C)
<b>Ivacaftor in monoterapia</b>		
Da 1 mese a meno di 6 mesi	<b>L'uso non è raccomandato.</b>	<b>L'uso non è raccomandato.</b>
6 mesi di età e oltre, da $\geq 5$ kg a $< 7$ kg	Una bustina di ivacaftor 25 mg granulato una volta al giorno.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	<b>L'uso non è raccomandato</b> , a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi.  In caso di utilizzo, una bustina di ivacaftor 25 mg granulato a giorni alterni secondo la risposta clinica e la tollerabilità.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
6 mesi di età e oltre, da $\geq 7$ kg a $< 14$ kg	Una bustina di ivacaftor 50 mg granulato una volta al giorno.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	<b>L'uso non è raccomandato</b> , a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi.  In caso di utilizzo, una bustina di ivacaftor 50 mg granulato a giorni alterni secondo la risposta clinica e la tollerabilità.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
6 mesi di età e oltre, da $\geq 14$ kg a $< 25$ kg	Una bustina di ivacaftor 75 mg granulato una volta al giorno.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.	<b>L'uso non è raccomandato</b> , a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi.  In caso di utilizzo, una bustina di ivacaftor 75 mg granulato a giorni alterni secondo la risposta clinica e la tollerabilità.  Nessuna dose della sera di ivacaftor.
<b>Ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor</b>		

Età/peso	Moderata (Child-Pugh Classe B)	Severa (Child-Pugh Classe C)
Da 2 anni a meno di 6 anni, da 10 kg a < 14 kg	<p><b>L'uso non raccomandato</b>, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi.</p> <p>In caso di utilizzo, la dose deve essere aggiustata come segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Giorni 1-3: una bustina di ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulato ogni giorno</li> <li>- Giorno 4: nessuna dose</li> <li>- Giorni 5-6: una bustina di ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulato ogni giorno</li> <li>- Giorno 7: nessuna dose</li> </ul> <p>Ripetere lo schema posologico sopra indicato ogni settimana.</p> <p>Nessuna dose della sera di ivacaftor.</p>	Non deve essere usato.
Da 2 anni a meno di 6 anni, ≥ 14 kg	<p><b>L'uso non è raccomandato</b>, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi.</p> <p>In caso di utilizzo, la dose deve essere aggiustata come segue:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Giorni 1-3: una bustina di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulato ogni giorno</li> <li>- Giorno 4: nessuna dose</li> <li>- Giorni 5-6: una bustina di ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulato ogni giorno</li> <li>- Giorno 7: nessuna dose</li> </ul> <p>Ripetere lo schema posologico sopra indicato ogni settimana.</p> <p>Nessuna dose della sera di ivacaftor.</p>	Non deve essere usato.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ivacaftor in monoterapia non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 1 mese o nei bambini di età inferiore a 6 mesi nati prematuri (età gestazionale inferiore a 37 settimane), né in associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor nei bambini di età inferiore a 2 anni. Non ci sono dati disponibili.

Sono disponibili dati limitati in pazienti di età inferiore a 6 anni con una mutazione *R117H* nel gene *CFTR*. I dati disponibili in pazienti di età pari e superiore a 6 anni sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

## 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 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*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* o *S549R* o mutazione *G970R* in almeno un allele del gene *CFTR* sono stati inclusi negli studi 770-102, 770-103, 770-111 e 770-108 (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 nello studio 770-110 (vedere paragrafo 5.1).

Nello studio 770-111 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> nell'arco delle 16 settimane di trattamento con ivacaftor, rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, l'uso di ivacaftor in monoterapia in questi pazienti non è raccomandato.

## Aumento delle transaminasi e lesione epatica

In un paziente affetto da cirrosi e ipertensione portale è stata segnalata insufficienza epatica con conseguente trapianto durante il trattamento con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con malattia epatica avanzata preesistente (ad es. cirrosi, ipertensione portale) e solo se si prevede che i benefici superino i rischi. In caso di utilizzo, questi pazienti devono essere attentamente monitorati dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Un moderato aumento delle transaminasi (alanina transaminasi [ALT] o aspartato transaminasi [AST]) è comune nei soggetti con FC. Aumenti della transaminasi sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con ivacaftor in monoterapia e in regimi di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Nei pazienti trattati con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, questi aumenti sono stati talvolta associati ad aumenti concomitanti della bilirubina totale. Pertanto, si raccomanda di eseguire valutazioni delle transaminasi (ALT e AST) e della bilirubina totale per tutti i pazienti prima di iniziare ivacaftor, ogni 3 mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per tutti i pazienti con anamnesi positiva per malattia epatica o 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 paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

### Compromissione epatica

L'uso di ivacaftor in monoterapia non è raccomandato in pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 6 mesi con qualsiasi livello di compromissione epatica. L'uso di ivacaftor in monoterapia non è raccomandato nei pazienti di età pari e superiore a 6 mesi con peso corporeo inferiore a 25 kg con compromissione epatica severa, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi. I pazienti con compromissione epatica severa non devono essere trattati con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (vedere Tabella 3 al paragrafo 4.2 e paragrafi 4.8 e 5.2).

Per i pazienti con compromissione epatica moderata l'uso di ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor non è raccomandato. Il trattamento deve essere considerato solo in presenza di una chiara esigenza medica e se si prevede che i benefici superino i rischi. L'eventuale uso richiede cautela e l'impiego di una dose ridotta (vedere Tabella 3 al paragrafo 4.2 e paragrafi 4.8 e 5.2).

### Depressione

Depressione (inclusi idea suicida e tentato suicidio) è stata segnalata in pazienti trattati con ivacaftor, principalmente in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, con comparsa in genere entro tre mesi dall'inizio del trattamento e in pazienti con anamnesi positiva per disturbi psichiatrici. In alcuni casi, un miglioramento dei sintomi è stato riferito dopo la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. I pazienti (e le persone che li assistono) devono essere avvertiti della necessità di monitorare l'eventuale comparsa di umore depresso, pensieri suicidi o alterazioni insolite del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico in presenza di questi sintomi.

### Compromissione renale

Si raccomanda cautela nell'uso di ivacaftor in pazienti con compromissione renale severa 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.

### Eventi di eruzione cutanea

L'incidenza di eventi di eruzione cutanea con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor è stata superiore nelle donne rispetto agli uomini, in particolare nelle donne che assumono contraccettivi ormonali. Il ruolo dei contraccettivi ormonali nella comparsa di eruzione cutanea non può essere escluso. Nelle pazienti che utilizzano contraccettivi ormonali e sviluppano eruzione cutanea, si deve considerare l'interruzione del trattamento con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e contraccettivi ormonali. Una volta risolta l'eruzione cutanea, si deve considerare se la ripresa del trattamento con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor senza contraccettivi ormonali risulti appropriata. Se l'eruzione cutanea non ricompare, si può considerare la ripresa dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8).

## Interazioni con altri medicinali

### *Induttori del CYP3A*

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

### *Inibitori del CYP3A*

L'esposizione a ivacaftor risulta aumentata in caso di somministrazione concomitante con inibitori forti o moderati del CYP3A. La dose di ivacaftor deve essere aggiustata in caso di somministrazione concomitante con inibitori forti o moderati del CYP3A (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2 e paragrafo 4.5). Il trattamento con ivacaftor in monoterapia non è raccomandato in pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 6 mesi che assumono inibitori forti o moderati del CYP3A.

### Popolazione pediatrica

Casi di opacità del cristallino/cataratta non congenita, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici trattati con ivacaftor e regimi contenenti 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 con ivacaftor. Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con ivacaftor si raccomandano esami oftalmologici al basale e durante il trattamento (vedere paragrafo 5.3).

### Eccipienti con effetti noti

#### *Lattosio*

Questo medicinale 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 bustina, 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-glicoproteina (P-gp) e un potenziale inibitore del CYP2C9. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che ivacaftor non è un substrato per la P-gp.

### 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 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 ivacaftor 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. La somministrazione concomitante con fluconazolo, un inibitore moderato 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 ivacaftor in caso di somministrazione concomitante con inibitori forti del CYP3A, come ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina, nonché in caso di somministrazione concomitante con inibitori moderati del CYP3A, come fluconazolo, eritromicina e verapamil. Il trattamento con ivacaftor in monoterapia non è raccomandato in caso di uso concomitante di inibitori forti o moderati del CYP3A4 in pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 6 mesi (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2 e paragrafo 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 devono essere evitati durante il trattamento con ivacaftor (vedere paragrafo 4.2).

## *Potenziale di interazione di ivacaftor con trasportatori*

Studi *in vitro* hanno mostrato che ivacaftor non è un substrato per OATP1B1 o OATP1B3. Ivacaftor e i corrispondenti metaboliti sono substrati della BCRP *in vitro*. A causa della elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di escrezione in forma immodificata di ivacaftor, non si prevede che la somministrazione concomitante di inibitori della BCRP alteri l'esposizione a ivacaftor e M1-IVA, mentre non è previsto che variazioni potenziali dell'esposizione a M6-IVA siano rilevanti dal punto di vista clinico.

## *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 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 CYP2C9 e/o della P-gp e/o del CYP3A, 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 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 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.

### *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 limitati (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 ivacaftor durante la gravidanza.

### Allattamento

Dati limitati mostrano che ivacaftor è escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con ivacaftor 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**

Ivacaftor altera lievemente la capacità di guidare veicoli e 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 sono 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'espettorato (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'espettorato (11,8%).

Le reazioni avverse serie includevano dolore addominale (0,9%) e aumenti delle transaminasi (1,8%) nei pazienti trattati con ivacaftor, mentre reazioni avverse serie di eruzione cutanea sono state segnalate nell'1,5% dei pazienti di età pari e superiore a 12 anni trattati con un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (vedere paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 4 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 4: Reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza</b>
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori	molto comune
	Nasofaringite	molto comune
	Influenza*	comune
	Rinite	comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia*	comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	non nota
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
	Respirazione anormale*	comune
	Rinorrea*	comune
	Congestione sinusale	comune
	Eritema faringeo	comune
	Respiro sibilante*	non comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	molto comune
	Diarrea	molto comune
	Dolore addominale superiore*	comune
	Flatulenza*	comune
Patologie epatobiliari	Aumenti delle transaminasi	molto comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenza
	Alanina aminotransferasi aumentata*	molto comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata*	comune
	Lesione del fegato <sup>†</sup>	non nota
	Aumento della bilirubina totale <sup>†</sup>	non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	molto comune
	Acne*	comune
	Prurito*	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'espettorato	molto comune
	Creatinfosfochinasi ematica aumentata*	comune
	Pressione arteriosa aumentata*	non comune

\* Reazioni avverse e frequenze segnalate da studi clinici con ivacaftor in associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

<sup>†</sup> Lesione del fegato (aumento di ALT e AST e della bilirubina totale) segnalata dai dati post-marketing con ivacaftor in associazione a ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Questa ha incluso anche insufficienza epatica con conseguente trapianto in un paziente con cirrosi e ipertensione portale preesistenti. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Aumento delle transaminasi*

Durante gli studi 770-102 e 770-103 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).

Durante gli studi clinici di fase 3 controllati verso placebo (fino a 24 settimane) di tezacaftor/ivacaftor, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 volte l'ULN è stata dello 0,2%, dell'1,0% e del 3,4% nei pazienti trattati con tezacaftor/ivacaftor e dello 0,4%, dell'1,0% e del 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 trattato con tezacaftor/ivacaftor ha manifestato un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN.

Durante lo studio clinico di fase 3 controllato verso placebo, della durata di 24 settimane di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, questi valori sono stati pari a 1,5%, 2,5% e 7,9% nei pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e a 1,0%, 1,5% e 5,5% nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza delle

reazioni avverse di aumenti delle transaminasi è stata del 10,9% nei pazienti trattati con ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e del 4,0% nei pazienti trattati con placebo.

Sono stati segnalati casi post-marketing di interruzione del trattamento a causa di transaminasi elevate con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (vedere paragrafo 4.4).

#### *Eventi di eruzione cutanea*

Nello studio 445-102, l'incidenza di eventi di eruzione cutanea (ad es. eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa) è stata del 10,9% nei pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e del 6,5% nei pazienti trattati con placebo. Gli eventi di eruzione cutanea sono stati in genere di severità da lieve a moderata. L'incidenza di eventi di eruzione cutanea in base al sesso è stata del 5,8% negli uomini e del 16,3% nelle donne tra i pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e del 4,8% negli uomini e dell'8,3% nelle donne tra i pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, l'incidenza di eventi di eruzione cutanea è stata del 20,5% nelle donne che assumevano contraccettivi ormonali e del 13,6% nelle donne che non li assumevano (vedere paragrafo 4.4).

#### *Creatinfosfochinasi aumentata*

Nello studio 445-102, l'incidenza di livelli massimi di creatinfosfochinasi > 5 volte l'ULN è stata del 10,4% nei pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor e del 5,0% nei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti della creatinfosfochinasi osservati sono stati in genere transitori e asintomatici e in molti casi erano preceduti da esercizio fisico. Nessun paziente trattato con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ha interrotto il trattamento per l'aumento della creatinfosfochinasi.

#### *Pressione arteriosa aumentata*

Nello studio 445-102, l'aumento massimo rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica e diastolica media è stato rispettivamente di 3,5 mmHg e di 1,9 mmHg, per i pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (basale: 113 mmHg sistolica e 69 mmHg diastolica), e rispettivamente di 0,9 mmHg e di 0,5 mmHg per i pazienti trattati con placebo (basale: 114 mmHg sistolica e 70 mmHg diastolica).

La percentuale di pazienti che hanno registrato un valore della pressione arteriosa sistolica > 140 mmHg o della pressione arteriosa diastolica > 90 mmHg in almeno due occasioni è stata rispettivamente del 5,0% e del 3,0% nei pazienti trattati con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, in confronto rispettivamente al 3,5% e al 3,5% nei pazienti trattati con placebo.

#### Popolazione pediatrica

##### *Ivacaftor in monoterapia*

La sicurezza di ivacaftor in monoterapia per 24 settimane è stata valutata in 43 pazienti di età compresa fra 1 mese e meno di 24 mesi (7 dei quali di età inferiore a 4 mesi), 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 pazienti pediatrici di 1 mese di età e oltre ed è coerente anche con quello dei pazienti adulti.

L'incidenza di aumenti delle transaminasi (ALT o AST) osservata negli studi 770-103, 770-111 e 770-110 (pazienti di età compresa fra 6 e meno di 12 anni), nello studio 770-108 (pazienti di età compresa fra 2 e meno di 6 anni) e nello studio 770-124 (pazienti di età compresa fra 1 mese e meno di 24 mesi) è descritta nella Tabella 5. Negli studi controllati verso placebo, l'incidenza di aumenti delle transaminasi è stata simile fra il trattamento con ivacaftor (15,0%) e il placebo (14,6%). Gli aumenti massimi nei test di funzionalità epatica (LFT) sono stati in genere più elevati nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti di età superiore. In

tutte le popolazioni, gli aumenti massimi negli LFT sono tornati ai livelli del basale dopo l'interruzione e 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.

Nello studio 770-108 ivacaftor è stato interrotto definitivamente in un paziente. Nello studio 770-124, nella coorte di pazienti di età compresa fra 1 mese e meno di 4 mesi, 1 paziente di 1 mese di età (14,3%) ha avuto valori di transaminasi di ALT > 8 volte l'ULN e AST da > 3 a ≤ 5 volte l'ULN, che hanno portato all'interruzione del trattamento con ivacaftor (vedere paragrafo 4.4 per la gestione dell'aumento delle transaminasi).

**Tabella 5: Aumenti delle transaminasi nei pazienti di età compresa da 1 mese a < 12 anni di età trattati con ivacaftor in monoterapia**

	n	% di pazienti > 3 volte l'ULN	% di pazienti > 5 volte l'ULN	% di pazienti > 8 volte l'ULN
Da 6 a < 12 anni	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
Da 2 a < 6 anni	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
Da 12 a < 24 mesi	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
Da 1 mese a < 12 mesi	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

#### *Ivacaftor in un regime di associazione con tezacaftor/ivacaftor*

La sicurezza di tezacaftor/ivacaftor in associazione a ivacaftor è stata valutata in 124 pazienti di età compresa fra 6 e meno di 12 anni. La dose di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg e ivacaftor 150 mg non è stata valutata negli studi clinici in bambini di età compresa fra 6 e meno di 12 anni con peso corporeo compreso fra 30 e < 40 kg.

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

Durante lo studio di fase 3 in aperto, della durata di 24 settimane, condotto in pazienti di età compresa fra 6 e meno di 12 anni (studio 661-113 parte B, n = 70), l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente dell'1,4%, del 4,3% e del 10,0%. Nessun paziente trattato con tezacaftor/ivacaftor ha manifestato un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN, né ha interrotto il trattamento con tezacaftor/ivacaftor a causa di aumenti delle transaminasi. Un paziente ha interrotto il trattamento a causa di un aumento delle transaminasi e ha in seguito ripreso il trattamento con tezacaftor/ivacaftor con successo (vedere paragrafo 4.4 per la gestione dell'aumento delle transaminasi).

#### *Ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

I dati di sicurezza di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor in associazione a ivacaftor sono stati valutati negli studi 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 e 445-111 in 228 pazienti di età compresa fra 2 e meno di 18 anni. Il profilo di sicurezza è generalmente coerente fra pazienti pediatriche e adulti.

Durante lo studio 445-106 condotto in pazienti di età compresa fra 6 e meno di 12 anni, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente dello 0,0%, dell'1,5% e del 10,6%. Nessun paziente trattato con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ha manifestato un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN, né ha interrotto il trattamento a causa di aumenti delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

Durante lo studio 445-111 condotto in pazienti di età compresa fra 2 e meno di 6 anni, l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente dell'1,3%, del 2,7% e dell'8,0%. Nessun paziente trattato con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ha manifestato un aumento delle

transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN, né ha interrotto il trattamento a causa di aumenti delle transaminasi (vedere paragrafo 4.4).

#### *Eruzione cutanea*

Durante lo studio 445-111 condotto in pazienti di età compresa fra 2 e meno di 6 anni, 15 (20,0%) soggetti hanno avuto almeno 1 evento di eruzione cutanea, 4 (9,8%) donne e 11 (32,4%) uomini.

#### *Opacità lenticolare*

Un paziente ha avuto un evento avverso di opacità lenticolare.

#### 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 potenzia 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). La mutazione *G970R* causa un difetto di splicing, che si traduce in una carenza o assenza di proteina CFTR sulla superficie cellulare, che può spiegare i risultati osservati nei soggetti con questa mutazione nello studio 770-111 (vedere i dati riportati in Effetti farmacodinamici ed Efficacia e sicurezza clinica).

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 770-102 e 770-103 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 770-111, 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 770-110, 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). In analisi di sottogruppi per età, la differenza di trattamento è stata -21,87 mmol/L (IC al 95%: -26,46, -17,28), in pazienti di età pari o superiore a 18 anni, e -27,63 mmol/L (IC al 95%: -37,16, -18,10) in pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni. In questo studio sono stati arruolati due pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni.

Nello studio 770-108, condotto in pazienti da 2 a meno di 6 anni di età con una mutazione di gating in almeno un 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.

Nello studio 770-124 in pazienti affetti da FC di età compresa fra 1 mese e meno di 24 mesi, la variazione assoluta media del cloruro nel sudore rispetto al basale è stata pari a -62,0 mmol/L (IC al 95%: -71,6, -52,4) alla settimana 24. I risultati sono stati coerenti nelle coorti di pazienti da 12 mesi a meno di 24 mesi di età, da 6 mesi a meno di 12 mesi di età e da 4 mesi a meno di 6 mesi di età.

#### *Ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

Nello studio 445-111 in pazienti di età compresa tra 2 e meno di 6 anni omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione a funzione minima, la variazione assoluta media del cloruro nel sudore dal basale alla settimana 24 compresa è stata pari a -57,9 mmol/L (IC al 95%: -61,3; -54,6).

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Ivacaftor in monoterapia*

##### *Studi 770-102 e 770-103: studi in pazienti con FC con mutazioni di gating G551D*

L'efficacia di ivacaftor 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 un 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 770-102 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  $FEV_1$  predetto medio 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 770-103 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<sub>1</sub> predetto medio 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<sub>1</sub> predetto inferiore al 70% al basale.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era la variazione assoluta media dal basale della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, nell'arco di 24 settimane di trattamento.

La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione assoluta media (IC al 95%) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, dal basale alla settimana 24, era di 10,6 punti percentuali (8,6, 12,6) nello studio 770-102 e di 12,5 punti percentuali (6,6, 18,3) nello studio 770-103. La differenza di trattamento tra ivacaftor e placebo per la variazione media relativa (IC al 95%) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, dal basale alla settimana 24, era del 17,1% (13,9, 20,2) nello studio 770-102 e del 15,8% (8,4, 23,2) nello studio 770-103. La variazione media del FEV<sub>1</sub> (L), dal basale alla settimana 24, è stata 0,37 L nel gruppo ivacaftor e 0,01 L nel gruppo placebo nello studio 770-102, e 0,30 L nel gruppo ivacaftor e 0,07 L nel gruppo placebo nello studio 770-103. In entrambi gli studi, il miglioramento del FEV<sub>1</sub> 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%) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, dal basale alla settimana 24, nei pazienti da 12 a 17 anni di età nello studio 770-102 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%) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, dal basale alla settimana 24, nei pazienti con FEV<sub>1</sub> predetto al basale superiore al 90% nello studio 770-103 era di 6,9 punti percentuali (-3,8, 17,6).

I risultati per gli endpoint secondari clinicamente rilevanti sono riportati nella Tabella 6.

**Tabella 6: Effetto di ivacaftor su altri endpoint di efficacia negli studi 770-102 e 770-103**

Endpoint	Studio 770-102		Studio 770-103	
	Differenza tra i trattamenti <sup>a</sup> (IC al 95%)	Valore <i>p</i>	Differenza tra i trattamenti <sup>a</sup> (IC al 95%)	Valore <i>p</i>
<b>Variazione assoluta media rispetto al basale del punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R<sup>b</sup> (punti)<sup>c</sup></b>				
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
<b>Rischio relativo di esacerbazione polmonare</b>				
Fino alla settimana 24	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Fino alla settimana 48	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Variazione assoluta media rispetto al basale del peso corporeo (kg)</b>				
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
<b>Variazione media rispetto al basale dell'IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
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
<b>Variazione media rispetto al basale degli z-score</b>				
z-score del peso per età alla settimana 48 <sup>e</sup>	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 <sup>e</sup>	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

<sup>a</sup> Differenza tra i trattamenti = effetto di ivacaftor – effetto del placebo

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

<sup>c</sup> I dati dello studio 770-102 sono stati combinati dal CFQ-R per adulti/adolescenti e dal CFQ-R per bambini di 12-13 anni; i dati dello studio 770-103 sono stati ottenuti dal CFQ-R per bambini di 6-11 anni

<sup>d</sup> Hazard ratio per il tempo alla prima esacerbazione polmonare

<sup>e</sup> Nei soggetti al di sotto di 20 anni di età (curve di crescita CDC)

**Studio 770-111: studio in pazienti con FC con mutazioni di gating non-G551D**

Lo studio 770-111 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 G970R o una mutazione di gating non-G551D nel gene CFTR (G178R, S549N, S549R, G551S, 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 FEV<sub>1</sub> predetto al basale  $\geq 40\%$  (FEV<sub>1</sub> predetto medio 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 770-111, la percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto medio 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, della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto (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 complessiva dello studio 770-111 (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 della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto alla settimana 8) è riportato nella Tabella 7. Sulla base della risposta clinica (percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto) e farmacodinamica (cloruro nel sudore) a ivacaftor, non è stato possibile stabilire l'efficacia nei pazienti con mutazione *G970R*.

**Tabella 7: Effetto di ivacaftor sulle variabili di efficacia nella popolazione complessiva e per specifiche mutazioni del *CFTR***

Variazione assoluta del FEV <sub>1</sub> predetto	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	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)
<b>Pazienti raggruppati per tipi di mutazione (n)</b> 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 della percentuale del FEV <sub>1</sub> predetto (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 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>#</sup> (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 <sup>††</sup> (-71, -54)	5 (-3, 13)

\* I test statistici non sono stati eseguiti a causa dei numeri limitati per le mutazioni individuali.

<sup>†</sup> Rispecchia i risultati dell'unico paziente con mutazione *G551S* con dati al punto di rilevazione temporale di 8 settimane.

<sup>††</sup> n = 3 per l'analisi della variazione assoluta del cloruro nel sudore

<sup>#</sup> Causa un difetto di splicing che si traduce in una carenza o assenza di proteina CFTR sulla superficie cellulare.

Nella parte 2 dello studio 770-111, la variazione assoluta media (DS) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto 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) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, 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%) nella percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto 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) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto, rispetto alla settimana 16 della parte 2, è stata di -7,4% (5,5%).

Studio 770-104: Studio in pazienti con FC con mutazione F508del nel gene CFTR

Lo studio 770-104 (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 FEV<sub>1</sub> predetto  $\geq 40\%$ .

La variazione assoluta media, dal basale alla fine della settimana 16, della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto (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 770-105: studio di estensione in aperto

Nello studio 770-105 i pazienti che avevano completato il trattamento negli studi 770-102 e 770-103 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 770-102 sono passati allo studio 770-105, 67 nel gruppo placebo/ivacaftor e 77 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor. Quarantotto (48) pazienti dello studio 770-103 sono passati allo studio 770-105, 22 nel gruppo placebo/ivacaftor e 26 nel gruppo ivacaftor/ivacaftor.

La Tabella 8 mostra i risultati della variazione assoluta media (DS) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto per entrambi i gruppi di pazienti. Per i pazienti del gruppo placebo/ivacaftor, la percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto al basale è quella dello studio 770-105, mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor il valore basale è quello degli studi 770-102 e 770-103.

**Tabella 8: Effetto di ivacaftor sulla percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto nello studio 770-105**

Studio iniziale e gruppo di trattamento	Durata del trattamento con ivacaftor (settimane)	Variazione assoluta rispetto al basale della percentuale del FEV <sub>1</sub> predetto (punti percentuali)	
		N	Media (DS)
<b>Studio 770-102</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Studio 770-103</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	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.

<sup>†</sup> Variazione rispetto al basale dello studio precedente, dopo 48 settimane di trattamento con placebo

Se si confronta la variazione assoluta media (DS) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto dal valore basale nello studio 770-105, per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor (n = 72) trasferiti dallo studio 770-102, la

variazione assoluta media (DS) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto risulta pari allo 0,0% (9,05), mentre per i pazienti nel gruppo ivacaftor/ivacaftor (n = 25) trasferiti dallo studio 770-103 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) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto fino alla settimana 144. Non vi sono stati ulteriori miglioramenti nello studio 770-105 (dalla settimana 48 alla settimana 144).

Per i pazienti nel gruppo placebo/ivacaftor provenienti dallo studio 770-102, 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 770-105, 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 770-102, 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 770-105, 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 770-103, il numero di eventi è stato complessivamente basso.

#### Studio 770-110: studio in pazienti affetti da FC con mutazione R117H nel gene CFTR

Lo studio 770-110 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 confermata di *R117H* era *5T* in 38 pazienti e *7T* in 16 pazienti. Al basale, il FEV<sub>1</sub> predetto medio 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, nella percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto (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 pazienti con ivacaftor). Il trattamento con ivacaftor ha prodotto una variazione assoluta media della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto 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 in pazienti con variante genetica *R117H-5T* confermata, la differenza nella variazione assoluta media, dal basale fino alla settimana 24, nella percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto 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).

Per le variabili secondarie di efficacia, non sono state osservate differenze di trattamento per ivacaftor rispetto al placebo nella variazione assoluta dal basale dell'IMC alla settimana 24 o nel tempo alla prima esacerbazione polmonare. Differenze di trattamento sono state osservate per la variazione assoluta del punteggio della sfera respiratoria del CFQ-R fino alla settimana 24 (la differenza di trattamento di ivacaftor rispetto al placebo era 8,4 [IC al 95%: 2,2, 14,6] punti) e per la variazione media rispetto al basale del cloruro nel sudore (vedere Effetti farmacodinamici).

#### Studio 770-108: 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 770-108 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 pancreatica, quali elastasi-1 fecale. I dati sulla percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto (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/m<sup>2</sup> (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) della percentuale del FEV<sub>1</sub> predetto dal basale alla settimana 24 (endpoint esplorativo) è stata pari a 1,8 (17,81).

#### Studio 770-124: studio in pazienti pediatriche affetti da FC di età inferiore a 24 mesi

La farmacocinetica e la sicurezza di ivacaftor in pazienti affetti da FC, da 1 mese a meno di 24 mesi di età, sono state valutate in uno studio a braccio singolo, in aperto, della durata di 24 settimane (solo parte B), in cui 19 pazienti da 12 mesi a meno di 24 mesi di età (età media 15,2 mesi al basale), 11 pazienti da 6 mesi a meno di 12 mesi di età, 6 pazienti da 4 mesi a meno di 6 mesi di età e 7 pazienti (parte A/B) da 1 mese a meno di 4 mesi di età sono stati arruolati e trattati con ivacaftor in base all'età e al peso corporeo. L'età media al basale di ciascuna coorte era rispettivamente di 15,2 mesi, 9,0 mesi, 4,5 mesi e 1,9 mesi.

L'endpoint primario nella parte B e nella parte A/B era la sicurezza fino a 24 settimane. La farmacocinetica e la variazione assoluta del cloruro nel sudore dal basale fino a 24 settimane (vedere Effetti farmacodinamici) costituivano gli endpoint secondari. Gli endpoint terziari comprendevano misure di efficacia quali elastasi-1 fecale e parametri di crescita.

Per i pazienti da 1 mese a meno di 24 mesi di età, con valori disponibili sia al basale sia alla settimana 24, gli z-score medi (DS) del peso per età, della lunghezza per età e del peso per lunghezza sono riportati nella Tabella 9.

**Tabella 9: Effetto di ivacaftor sui parametri di crescita in pazienti da 1 mese a meno di 24 mesi di età, con valori al basale e alla settimana 24**

Parametro	Numero di pazienti	Basale		Variazione assoluta alla settimana 24	
		Media (DS)	Mediana (min, max)	Media (DS)	Mediana (min, max)
z-score del peso per età	41	0,00 (0,94)	0,07 [-1,93; 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [-0,54; 2,66]
z-score della lunghezza per età	40	-0,03 (1,11)	0,03 [-1,99; 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [-1,81; 3,38]
z-score del peso per lunghezza	40	0,07 (1,02)	0,14 [-1,72; 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [-2,04; 2,22]

Nei pazienti da 1 mese a meno di 24 mesi di età, dei 24 soggetti che presentavano insufficienza pancreatica al basale (definita come elastasi-1 fecale < 200 µg/g) 14 avevano valori di elastasi-1 fecale superiori a 200 µg/g alla settimana 24. Nella popolazione complessiva della parte B e della parte A/B, il valore mediano (min, max) di elastasi-1 fecale (µg/g) era 55,5 (7,5; 500,0) al basale. La variazione assoluta mediana (min, max) dell'elastasi-1 fecale dal basale (n = 40) alla settimana 24 (n = 33) è stata pari a 126,0 (-23,0; 423,5).

#### *Ivacaftor in regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

L'efficacia e la sicurezza di ivacaftor in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor in pazienti di età pari e superiore a 12 anni sono state dimostrate in tre studi di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (i pazienti erano eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione a funzione minima sul secondo allele, n = 403), con controllo attivo (i pazienti erano omozigoti per la mutazione *F508del*, n = 107, o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una mutazione di gating o associata ad attività di CFTR residua sul secondo allele, n = 258), della durata rispettivamente di 24, 4 e 8 settimane. I pazienti di tutti gli studi erano eleggibili a partecipare a studi di estensione a lungo termine rollover, in aperto (studio 445-105 o studio 445-110). Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor per maggiori informazioni.

#### Popolazione pediatrica

#### *Ivacaftor in regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor*

La farmacocinetica e la sicurezza in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (n = 66) e in quelli di età compresa tra 2 e meno di 6 anni (n = 75) che hanno almeno una mutazione *F508del* sono state valutate rispettivamente in due studi in aperto di 24 settimane (studio 445-106 e studio 445-111). Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor per maggiori informazioni.

## **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 10,60 (5,26) µg·h/mL e 0,768 (0,233) µg/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. In caso di somministrazione con alimenti contenenti grassi, l'esposizione di ivacaftor è aumentata di circa 2,5-4 volte. In caso di somministrazione con tezacaftor ed elexacaftor, l'aumento dell'AUC è stato simile (rispettivamente circa 3 volte e da 2,5 a 4 volte). Pertanto, ivacaftor somministrato in monoterapia o in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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<sub>0-∞</sub> 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 L (122).

### 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 cinquantesimo della potenza di ivacaftor e non è considerato farmacologicamente attivo.

Nei pazienti con genotipo eterozigote per il CYP3A4\*22 l'esposizione a ivacaftor, tezacaftor ed elexacaftor è simile a quella indotta dalla somministrazione concomitante di un inibitore debole del CYP3A4, il cui effetto è risultato essere non clinicamente rilevante. Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose di ivacaftor, tezacaftor o elexacaftor. Si prevede un effetto più forte nei pazienti con genotipo omozigote per il CYP3A4\*22. Tuttavia, non sono disponibili dati per tali pazienti.

### 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.

### Popolazioni speciali

#### *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 0,735 [0,331]  $\mu\text{g/mL}$ ), ma presentavano un raddoppiamento approssimativo dell' $AUC_{0-\infty}$  di ivacaftor (media [ $\pm$  DS] di 16,80 [6,14]  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ), rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche. Le simulazioni per la predizione dell'esposizione di ivacaftor allo *steady state* hanno dimostrato che, riducendo la dose 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.

Nei soggetti con compromissione della funzionalità epatica moderata (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9) l' $AUC$  di ivacaftor è aumentata di circa il 50% dopo dosi ripetute per 10 giorni di ivacaftor, tezacaftor ed elexacaftor.

L'impatto di una compromissione epatica severa (Child-Pugh Classe C, punteggio da 10 a 15) sulla farmacocinetica di ivacaftor o in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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.

Per istruzioni sull'uso appropriato e sulla modifica della dose, vedere la Tabella 3, paragrafo 4.2.

### 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 compromissione renale severa (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 compartimentale, viene presentata per fascia d'età nella Tabella 10.

**Tabella 10: Esposizione media (DS) a ivacaftor per fascia d'età**

Fascia d'età	Dose	C <sub>min, ss</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/mL)
da 1 mese a meno di 2 mesi di età (≥ 3 kg)*	13,4 mg ogni 24 h	0,300 (0,221) <sup>†</sup>	5,84 (2,98) <sup>†</sup>
da 2 mesi a meno di 4 mesi di età (≥ 3 kg)*	13,4 mg ogni 12 h	0,406 (0,266) <sup>†</sup>	6,45 (3,43) <sup>†</sup>
da 4 mesi a meno di 6 mesi di età (≥ 5 kg)*	25 mg ogni 12 h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
da 6 mesi a meno di 12 mesi di età (da ≥ 5 kg a < 7 kg) <sup>‡</sup>	25 mg ogni 12 h	0,336	5,41
da 6 mesi a meno di 12 mesi di età (da 7 kg a < 14 kg)	50 mg ogni 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
da 12 mesi a meno di 24 mesi di età (da 7 kg a < 14 kg)	50 mg ogni 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
da 12 mesi a meno di 24 mesi di età (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
da 2 a 5 anni di età (< 14 kg)	50 mg ogni 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)

Fascia d'età	Dose	C <sub>min, ss</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-12h, ss</sub> (µg·h/mL)
da 2 a 5 anni di età (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
da 6 a 11 anni di età <sup>§</sup> (da ≥ 14 kg a < 25 kg)	75 mg ogni 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
da 6 a 11 anni di età <sup>§</sup> (≥ 25 kg)	150 mg ogni 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
da 12 a 17 anni di età	150 mg ogni 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
adulti (≥ 18 anni di età)	150 mg ogni 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

- \* I pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 6 mesi avevano un'età gestazionale ≥ 37 settimane.
- † Le esposizioni nei soggetti da 1 mese a meno di 4 mesi di età sono predizioni basate su simulazioni tratte dal modello di farmacocinetica su base fisiologica, incorporando i dati della corrispondente fascia d'età.
- ‡ Valori basati sui dati derivati da un singolo paziente; deviazione standard non riportata.
- § Le esposizioni nei soggetti da 6 a 11 anni di età sono predizioni basate su simulazioni tratte dal modello di farmacocinetica di popolazione, utilizzando i dati ottenuti per questa fascia d'età.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

#### Gravidanza e fertilità

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. Il passaggio transplacentare di ivacaftor è stato osservato in femmine di ratto e coniglio gravide.

#### Sviluppo peri- 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.

#### Studi condotti in animali giovani

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

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

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

4 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

Bustina in polietilene tereftalato biorientato/polietilene/foglio di alluminio/polietilene (BOPET/PE/foglio di alluminio/PE).

Kalydeco 13,4 mg granulato in bustina, Kalydeco 25 mg granulato in bustina, Kalydeco 50 mg granulato in bustina e Kalydeco 75 mg granulato in bustina

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

Kalydeco 13,4 mg granulato in bustina, Kalydeco 59,5 mg granulato in bustina e Kalydeco 75 mg granulato in bustina

Confezione da 28 bustine (contiene 4 singole custodie di 7 bustine ciascuna).

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  
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,  
Dublin 9, D09 T665,  
Irlanda

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

EU/1/12/782/003  
EU/1/12/782/004  
EU/1/12/782/006  
EU/1/12/782/008  
EU/1/12/782/009  
EU/1/12/782/010  
EU/1/12/782/011

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2012  
Data del rinnovo più recente: 29 aprile 2022

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.emea.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

**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 (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth  
A91 P9KD  
Irlanda

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Regno Unito

Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus  
Stamullen  
Co. Meath  
K32 YD60  
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **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 per i 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 per i 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
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.	Analisi ad interim 1: dicembre 2017  Analisi ad interim 2: dicembre 2019  Analisi ad interim 3: dicembre 2021  Rapporto finale: dicembre 2023