SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ivakaftor Teva 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 150 mg ivakaftora.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Svaka filmom obložena tableta sadrži 173,6 mg laktoze (u obliku laktoze hidrata). Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)
Plava, ovalna filmom obložena tableta (16,7 mm × 8,5 mm), s utisnutom oznakom „TV“ na jednoj strani i utisnutom oznakom „L15“ na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ivakaftor Teva tablete indicirane su:

- kao monoterapija za liječenje cistične fibroze (CF) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina i tjelesne težine od 25 kg ili više, koji u genu za transmembranski regulator provodljivosti kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) imaju mutaciju *R117H* ili jednu od sljedećih mutacija (klase III) zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala: *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* ili *S549R* (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Ivakaftor Teva smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju cistične fibroze. Ako genotip bolesnika nije poznat, potrebno je napraviti genotipizaciju pomoću točne i validirane metode prije početka liječenja kako bi se potvrdilo postojanje neke od navedenih mutacija gena *CFTR* (vidjeti dio 4.1). Fazu varijante poli-T identificirane kod mutacije *R117H* treba utvrditi u skladu s lokalnim kliničkim preporukama.

Doziranje

Doze u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina treba primjenjivati prema preporukama iz tablice 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje

Dob/težina	**Jutarnja doza**	**Večernja doza**
Ivakaftor kao monoterapija		
6 i više godina, ≥ 25 kg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg

Jutarnju i večernju dozu treba uzeti u razmaku od približno 12 sati s hranom koja sadrži masti (vidjeti „Način

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

primjene“).

Propuštena doza

Ako je od propuštene jutarnje ili večernje doze prošlo 6 sati ili manje, bolesniku treba savjetovati da propuštenu dozu uzme čim prije, a sljedeću dozu zatim prema uobičajenom rasporedu. Ako je prošlo više od 6 sati od vremena kad se doza obično uzima, bolesniku treba savjetovati da pričeka do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Istodobna primjena s inhibitorima CYP3A

Tijekom istodobne primjene s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A, dozu ivakaftora treba prilagoditi kako je detaljno prikazano u tablici 2. Intervale doziranja treba mijenjati prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Tablica 2: Preporuke za doziranje kod istodobne primjene s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A

Dob/težina	**Umjereni inhibitori CYP3A**	**Jaki inhibitori CYP3A**
Ivakaftor kao monoterapija		
6 i više godina, ≥ 25 kg	Ujutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg svaki dan. Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.

Posebne populacije

Starije osobe

Dostupni su vrlo ograničeni podaci za starije bolesnike liječene ivakaftorom primijenjenim kao monoterapija. Nije potrebna prilagodba doze specifična za tu populaciju bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji ili jednak 30 ml/min) ili u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) ili s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), dozu ivakaftora treba prilagoditi kako je detaljno prikazano u tablici 3 (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Tablica 3: Preporuke za doziranje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre

Dob/težina	**Umjereno oštećenje (Child-Pugh stadij B)**	**Teško oštećenje (Child-Pugh stadij C)**
Ivakaftor kao monoterapija		

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

Dob/težina	Umjereno oštećenje (Child-Pugh stadij B)	Teško oštećenje (Child-Pugh stadij C)
6 i više godina, ≥ 25 kg	Ujutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg svaki dan. Nema večernje doze ivakaftora.	**Primjena se ne preporučuje**, osim kad se očekuje da će koristi nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, ujutro uzimati jednu tabletu ivakaftora od 150 mg svaki drugi dan ili rjeđe prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Nema večernje doze ivakaftora.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ivakaftora kao monoterapije nisu ustanovljene ni u djece mlađe od mjesec dana ni u djece mlađe od 6 mjeseci koja su prijevremeno rođena (gestacijske dobi manje od 37 tjedana). Nema dostupnih podataka.

Za bolesnike mlađe od 6 godina s mutacijom *R117H* gena *CFTR* podaci su ograničeni. Dostupni podaci za bolesnike u dobi od 6 i više godina opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Ivakaftor Teva dostupan je samo kao filmom obložene tablete od 150 mg. Stoga nije moguće davati Ivakaftor Teva pedijatrijskim bolesnicima kojima je potrebna manja doza od 150 mg. U tim slučajevima potrebno je koristiti druge lijekove koji sadrže ivakaftor, a koji omogućavaju takvu opciju primjene.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.
Bolesnicima treba dati uputu da tablete progutaju cijele. Tablete se prije gutanja ne smiju žvakati, drobiti ili lomiti jer trenutačno nisu dostupni podaci koji bi podržali druge načine primjene.

Tablete ivakaftora treba uzimati s hranom koja sadrži masti.

Za vrijeme liječenja treba izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejp (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U ispitivanja 770-102, 770-103, 770-111 i 770-110 bili su uključeni samo bolesnici s cističnom fibrozom koji su imali mutaciju *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R* zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala (mutacija klase III), *G970R* ili mutaciju *R117H* na najmanje jednom alelu gena *CFTR* (vidjeti dio 5.1).

Ispitivanje 770-111 uključilo je četiri bolesnika s mutacijom *G970R*. U tri od četiri bolesnika promjena rezultata testa koncentracije klorida u znoju iznosila je < 5 mmol/l i ta skupina nije pokazala klinički važno poboljšanje vrijednosti FEV_1 nakon 8 tjedana liječenja. U bolesnika s mutacijom *G970R* gena *CFTR* nije se mogla ustanoviti klinička djelotvornost (vidjeti dio 5.1).

Rezultati ispitivanja faze 2 o djelotvornosti u bolesnika s CF-om koji su homozigoti za *F508del* mutaciju gena *CFTR* pokazali su da nije bilo statistički značajne razlike u FEV_1 tijekom 16 tjedana liječenja ivakaftorom u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1). Stoga se ne preporučuje ivakaftor kao monoterapija u tih bolesnika.

Ispitivanje 770-110 pružilo je manje dokaza o pozitivnom učinku ivakaftora u bolesnika s mutacijom *R117H-7T* povezanom s manje teškim oblikom bolesti (vidjeti dio 5.1).

Ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ne smije se propisivati bolesnicima s cističnom

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* i imaju drugu mutaciju gena *CFTR* koja nije navedena u dijelu 4.1.

Povišene transaminaze i oštećenje jetre

U bolesnika s cirozom i portalnom hipertenzijom zabilježeno je zatajenje jetre dok su uzimali ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, koje je dovelo do transplantacije. U bolesnika s postojećom uznapredovalom bolešću jetre (npr. s cirozom, portalnom hipertenzijom) ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom i samo ako se očekuje da će korist biti veća od rizika. Ako se ova terapija primjenjuje u takvih bolesnika, potrebno ih je pomno pratiti nakon početka liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).
Bolesnici s cističnom fibrozom često imaju umjereno povišene transaminaze (alanin transaminazu [ALT] ili aspartat transaminazu [AST]). Povišenja transaminaza opažena su u nekih bolesnika liječenih ivakaftorom u monoterapiji i u kombiniranim režimima s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. U bolesnika koji uzimaju ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom ta su povišenja ponekad bila povezana s istodobnim povišenjem ukupnog bilirubina. Stoga se u svih bolesnika preporučuju procjene transaminaza (ALT i AST) i ukupnog bilirubina prije početka liječenja ivakaftorom, svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja i jedanput godišnje nakon toga. U svih bolesnika s bolešću jetre ili povišenjem transaminaza u anamnezi potrebno je razmotriti češće praćenje testova jetrene funkcije. U slučaju značajnog povišenja vrijednosti transaminaza (npr. bolesnici s vrijednostima ALT ili AST > 5 puta gornje granice normale [GGN] ili ALT ili AST > 3 puta GGN s bilirubinom > 2 puta GGN), potrebno je prekinuti primjenu i pažljivo kontrolirati laboratorijske nalaze sve dok se poremećaj ne povuče. Nakon normalizacije vrijednosti transaminaza potrebno je razmotriti koristi i rizike nastavka liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se primjena ivakaftora, bilo kao monoterapija ili u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom u bolesnika u dobi od 6 i više godina s teškim oštećenjem funkcije jetre, osim ako se očekuje da će korist od liječenja biti veća od rizika. Te se bolesnike ne smije liječiti ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom (vidjeti tablicu 3 u dijelu 4.2 i dijelove 4.8 i 5.2).

U bolesnika u dobi od 6 i više godina s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ne preporučuje se primjena ivakaftora u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. Liječenje treba razmotriti samo kad postoji izrazita medicinska potreba i ako se očekuje da će korist biti veća od rizika. Ako se primjenjuje, to treba biti s oprezom i u sniženoj dozi (vidjeti tablicu 3 u dijelu 4.2 i dijelove 4.8 i 5.2).

Depresija

Depresija (uključujući suicidalnu ideaciju i pokušaj suicida) zabilježena je u bolesnika liječenih ivakaftorom, a osobito kad se primjenjuje u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, obično s nastupom unutar tri mjeseca od početka liječenja, i u bolesnika s psihijatrijskim poremećajima u povijesti bolesti. U nekim su se slučajevima simptomi smanjili nakon smanjenja doze ili prestanka liječenja. Bolesnike (i njegovatelje) potrebno je upozoriti na potrebu praćenja moguće pojave depresivnog raspoloženja, suicidalnih misli ili neuobičajenih promjena u ponašanju i na to da odmah zatraže savjet liječnika ako su ti simptomi prisutni.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se oprez za vrijeme primjene ivakaftora u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili terminalnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Mutacije za koje nije vjerojatno da će odgovoriti na modulatornu terapiju

Ne očekuje se da će bolesnici u kojih se genotip sastoji od dvije *CFTR* mutacije za koje je poznato da ne proizvode protein CFTR (tj. dvije mutacije klase I) odgovoriti na liječenje modulatornom terapijom.

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

Klinička ispitivanja radi usporedbe ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom

Nije provedeno kliničko ispitivanje u kojem se kombinacija ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor izravno uspoređuje s kombinacijom tezakaftor/ivakaftor ili s ivakaftorom u bolesnika koji nemaju *F508del* varijante.

Bolesnici nakon presađivanja organa

Ivakaftor nije ispitan u bolesnika s cističnom fibrozom kojima je presađen organ. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s presađenim organom. Vidjeti dio 4.5 za interakcije s ciklosporinom ili takrolimusom.

Događaji osipa

Incidencija događaja osipa kada se ivakaftor primjenjivao u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom bila je viša u žena nego u muškaraca, a osobito u žena koje uzimaju hormonske kontraceptive. Uloga hormonskih kontraceptiva u pojavi osipa ne može se isključiti. U bolesnica koje uzimaju hormonske kontraceptive i razviju osip, potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i prekid uzimanja hormonskih kontraceptiva. Nakon što se osip povuče, valja razmotriti je li terapiju ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom odgovarajuće nastaviti bez hormonskih kontraceptiva. Ako se osip ne vrati, može se razmotriti ponovno uzimanje hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8).

Interakcije lijekova

Induktori CYP3A

Izloženost ivakaftoru značajno je smanjena kod istodobne primjene induktora CYP3A, što može rezultirati gubitkom djelotvornosti ivakaftora. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena ivakaftora s jakim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori CYP3A

Izloženosti ivakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru povećane su kad se primjenjuju istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A. Doza ivakaftora mora se prilagoditi kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Slučajevi zamućenja leće/katarakte koje nisu prirođene, bez utjecaja na vid, zabilježeni su u pedijatrijskih bolesnika liječenih ivakaftorom i režimima koji sadrže ivakaftor. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida i izloženost zračenju), mogući rizik koji se može pripisati liječenju ivakaftorom ne može se isključiti. U pedijatrijskih bolesnika koji započinju liječenje ivakaftorom preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja (vidjeti dio 5.3).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

Ivakaftor je supstrat CYP3A4 i CYP3A5. On je slabi inhibitor CYP3A i P-glikoproteina (P-gp) i mogući inhibitor CYP2C9. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da ivakaftor nije supstrat P-gp-a.

Lijekovi koji utječu na farmakokinetiku ivakaftora

Induktori CYP3A

Istodobna primjena ivakaftora s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A, smanjila je izloženost ivakaftoru (AUC) za 89%, i smanjila izloženost hidroksimetil-ivakaftoru (M1) u manjoj mjeri nego ivakaftoru. Ne preporučuje se istodobna primjena ivakaftora s jakim induktorima CYP3A, kao što su rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospina trava (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se prilagodba doze kad se ivakaftor primjenjuje s umjerenim ili slabim induktorima CYP3A.

Inhibitori CYP3A

Ivakaftor je osjetljiv supstrat CYP3A. Istodobna primjena s ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A, povećala je izloženost ivakaftoru (mjerenu kao površina ispod krivulje [AUC]) 8,5 puta, i povećala izloženost M1 u manjoj mjeri nego ivakaftoru. Preporučuje se sniziti dozu ivakaftora kad se primjenjuje istodobno s jakim inhibitorima CYP3A, kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin i klaritromicin (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.4).

Istodobna primjena s flukonazolom, umjerenim inhibitorom CYP3A, povećala je izloženost ivakaftoru 3 puta, i povećala izloženost M1 u manjoj mjeri nego ivakaftoru. Preporučuje se sniziti dozu ivakaftora kod bolesnika koji istodobno uzimaju umjerene inhibitore CYP3A, kao što su flukonazol, eritromicin i verapamil (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2 i dio 4.4).

Istodobna primjena ivakaftora sa sokom od grejpa, koji sadrži jednu ili više komponenti koje umjereno inhibiraju CYP3A, može povećati izloženost ivakaftoru. Tijekom liječenja ivakaftorom potrebno je izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejp (vidjeti dio 4.2).

Mogućnost interakcije ivakaftora s prijenosnicima

In vitro ispitivanja pokazala su da ivakaftor nije supstrat OATP1B1 ili OATP1B3. Ivakaftor i njegovi metaboliti supstrati su proteina rezistencije raka dojke na lijekove (BCRP) *in vitro*. Zbog njegove velike intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da se izluči nepromijenjen, ne očekuje se da će istodobna primjena inhibitora BCRP-a izmijeniti izloženost ivakaftoru i metabolitu M1-IVA, dok se za moguće promjene izloženosti metabolitu M6-IVA ne očekuje da će biti klinički relevantne.

Ciprofloksacin

Istodobna primjena ciprofloksacina s ivakaftorom nije utjecala na izloženost ivakaftoru. Nije potrebna prilagodba doze kada se ivakaftor primjenjuje istodobno s ciprofloksacinom.

Lijekovi na koje utječe ivakaftor

Primjena ivakaftora može povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi supstrati CYP2C9 i/ili P-gp-a i/ili CYP3A, što može pojačati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave.

Supstrati CYP2C9

Ivakaftor može inhibirati CYP2C9. Stoga se preporučuje praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) tijekom istodobne primjene varfarina s ivakaftorom. Drugi lijekovi kojima izloženost može biti povećana uključuju glimepirid i glipizid; te je lijekove potrebno primjenjivati uz oprez.

Digoksin i drugi supstrati P-gp-a

Istodobna primjena s digoksinom, osjetljivim supstratom P-gp-a, povećala je izloženost digoksinu 1,3

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

puta, sukladno slaboj inhibiciji P-gp-a ivakaftorom. Primjena ivakaftora može povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi supstrati P-gp-a, što može pojačati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Oprez i odgovarajući nadzor bolesnika potrebni su i kad se primjenjuje istodobno s digoksinom ili drugim supstratima P-gp-a uskog terapijskog indeksa, kao što su ciklosporin, everolimus, sirolimus ili takrolimus.

Supstrati CYP3A

Istodobna primjena s (oralnim) midazolamom, osjetljivim supstratom CYP3A, povećala je izloženost midazolamu 1,5 puta, sukladno slaboj inhibiciji CYP3A ivakaftorom. Nije potrebna prilagodba doze supstrata CYP3A poput midazolama, alprazolama, diazepama ili triazolama kad se primjenjuju istodobno s ivakaftorom.

Hormonski kontraceptivi

Ivakaftor je ispitan s estrogensko-progesteronskim oralnim kontraceptivom i ustanovljeno je da ivakaftor nema značajan učinak na izloženost oralnom kontraceptivu. Stoga nije potrebna prilagodba doze oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ivakaftora u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak u pogledu reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu ivakaftora tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se ivakaftor izlučuje u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili će se prekinuti liječenje/suzdržati od liječenja ivakaftorom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku ivakaftora na plodnost u ljudi. Ivakaftor je utjecao na plodnost u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ivakaftor malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ivakaftor može uzrokovati omaglicu (vidjeti dio 4.8), pa stoga bolesnicima koji osjete omaglicu treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i strojevima dok se simptomi ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u bolesnika u dobi od 6 i više godina koji su primali ivakaftor jesu: glavobolja (23,9%), orofaringealni bol (22,0%), infekcija gornjih dišnih puteva (22,0%), kongestija nosa (20,2%), bol u abdomenu (15,6%), nazofaringitis (14,7%), proljev (12,8%), omaglica (9,2%), osip (12,8%) i bakterije u iskašljaju (12,8%). Transaminaze su bile povišene u 12,8% bolesnika liječenih ivakaftorom naspram 11,5% bolesnika koji su primali placebo.

U bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, najčešće nuspojave bile su kongestija nosa (26,5%), infekcija

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

gornjih dišnih puteva (23,5%), povišene transaminaze (14,7%), osip (11,8%) i bakterije u iskašljaju (11,8%).

Ozbiljne nuspojave uključivale su bol u abdomenu (0,9%) i povišene vrijednosti transaminaza (1,8%) u bolesnika koji su primali ivakaftor, dok su u 1,5% bolesnika u dobi od 12 i više godina liječenih kombiniranim režimom ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor zabilježene ozbiljne nuspojave osipa (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

U tablici 4 navedene su nuspojave opažene uz monoterapiju ivakaftorom u kliničkim ispitivanjima (placebom kontroliranim i nekontroliranim ispitivanjima) u kojima se izloženost ivakaftoru kretala u rasponu od 16 tjedana do 144 tjedna. U tablici 4 navedene su i dodatne nuspojave opažene uz ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom i/ili u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 4: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih puteva	vrlo često
	nazofaringitis	vrlo često
	influenca†	često
	rinitis	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija†	često
Psihijatrijski poremećaji	depresija	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
	omaglica	vrlo često
Poremećaji uha i labirinta	bol u uhu	često
	nelagoda u uhu	često
	tinitus	često
	hiperemija ušnog bubnjića	često
	vestibularni poremećaj	često
	kongestija uha	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	orofaringealni bol	vrlo često
	kongestija nosa	vrlo često
	poremećeno disanje†	često
	rinoreja†	često
	kongestija sinusa	često
	crvenilo ždrijela	često
	piskanje†	manje često
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu	vrlo često
	proljev	vrlo često
	bol u gornjem dijelu abdomena†	često
	flatulencija†	često
	mučnina*	često
Poremećaji jetre i žuči	povišene transaminaze	vrlo često
	povišena alanin aminotransferaza†	vrlo često
	povišena aspartat aminotransferaza†	često
	oštećenje jetre^	nepoznato

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
	povišen ukupni bilirubin^	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	vrlo često
	akne†	često
	pruritus†	često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	kvržica u dojci	često
	upala dojki	manje često
	ginekomastija	manje često
	poremećaj bradavice	manje često
	bolnost bradavice	manje često
Pretrage	bakterije u iskašljaju	vrlo često
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi†	često
	povišen krvni tlak†	manje često

* Nuspojava i učestalost zabilježene u kliničkim ispitivanjima ivakaftora u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom.
† Nuspojava i učestalost zabilježene u kliničkim ispitivanjima ivakaftora u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom.
^ Oštećenje jetre (povišenja vrijednosti ALT i AST i ukupnog bilirubina) zabilježeno u podacima nakon stavljanja lijeka u promet za ivakaftor u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. To je uključivalo i zatajenje jetre s posljedičnom transplantacijom u jednog bolesnika s otprije postojećom cirozom i portalnom hipertenzijom. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Opis odabranih nuspojava

Povišene vrijednosti transaminaza

Tijekom placebom kontroliranih ispitivanja 770-102 i 770-103 u trajanju od 48 tjedana u bolesnika u dobi od 6 i više godina u kojima se ispitivala monoterapija ivakaftorom, incidencija najviših vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 ili > 3 puta GGN iznosila je 3,7%, 3,7% odnosno 8,3% u bolesnika liječenih ivakaftorom i 1,0%, 1,9% odnosno 8,7% u bolesnika koji su primali placebo. Dva bolesnika, jedan koji je primao placebo i jedan liječen ivakaftorom, trajno su prekinula liječenje zbog povišenih transaminaza za > 8 puta GGN. Nijedan bolesnik liječen ivakaftorom nije imao povišene transaminaze > 3 puta GGN povezane s povišenjem ukupnog bilirubina za > 1,5 puta GGN. U bolesnika liječenih ivakaftorom, povišene transaminaze do 5 puta GGN većinom su se povukle bez prekida liječenja. Doziranje ivakaftora bilo je prekinuto u većine bolesnika s povišenjem transaminaza za > 5 puta GGN. U svim slučajevima u kojima je zbog povišenih transaminaza doziranje bilo prekinuto i kasnije nastavljeno, primjena ivakaftora mogla se uspješno nastaviti (vidjeti dio 4.4).

Tijekom placebom kontroliranih ispitivanja tezakaftora/ivakaftora faze 3 (u trajanju do 24 tjedna), incidencija najviših vrijednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 ili > 3 puta GGN bila je 0,2%, 1,0% odnosno 3,4% u bolesnika liječenih tezakaftorom/ivakaftorom i 0,4%, 1,0% odnosno 3,4% u bolesnika koji su primali placebo. Jedan bolesnik (0,2%) koji je primao terapiju i 2 bolesnika (0,4%) koja su primala placebo, trajno su prekinuli liječenje zbog povišenih transaminaza. Ni u jednog bolesnika liječenog tezakaftorom/ivakaftorom nije došlo do povišenja transaminaza > 3 puta GGN povezanog s povišenjem ukupnog bilirubina za > 2 puta GGN.

Tijekom 24-tjednog placebom kontroliranog ispitivanja ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora faze 3, ti su postotci iznosili 1,5%, 2,5% i 7,9% u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 1,0%, 1,5% i 5,5% u bolesnika koji su primali placebo. Incidencija nuspojava povišenja transaminaza bila je 10,9% u bolesnika liječenih ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 4,0% u bolesnika koji su primali placebo.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi prekida liječenja zbog povišenih transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Događaji osipa

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

U ispitivanju 445-102, incidencija događaja osipa (npr. osip, pruritički osip) iznosila je 10,9% u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 6,5% u bolesnika koji su primali placebo. Događaji osipa bili su uglavnom blage do umjerene težine. Incidencija događaja osipa prema spolu bolesnika iznosila je u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom 5,8% u muškaraca i 16,3% u žena, a u bolesnika koji su primali placebo 4,8% u muškaraca i 8,3% u žena. U bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, incidencija događaja osipa iznosila je 20,5% u žena koje su uzimale hormonske kontraceptive i 13,6% u žena koje ih nisu uzimale (vidjeti dio 4.4)

Povišena kreatin fosfokinaza

U ispitivanju 445-102, incidencija maksimalne vrijednosti kreatin fosfokinaze > 5 puta GGN iznosila je 10,4% u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 5,0% u bolesnika koji su primali placebo. Opažena povišenja vrijednosti kreatin fosfokinaze bila su uglavnom prolazna i asimptomatska i u mnogo slučajeva povišenjima je prethodila tjelesna aktivnost. Ni u jednog bolesnika liječenog ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom povišena vrijednost kreatin fosfokinaze nije dovela do prestanka liječenja.

Povišen krvni tlak

U ispitivanju 445-102, najveće povećanje srednje vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u odnosu na početne vrijednosti iznosilo je 3,5 mmHg odnosno 1,9 mmHg u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom (početna vrijednost: 113 mmHg sistolički tlak i 69 mmHg dijastolički tlak) i 0,9 mmHg odnosno 0,5 mmHg u bolesnika koji su primali placebo (početna vrijednost: 114 mmHg sistolički i 70 mmHg dijastolički tlak).

Udio bolesnika kojima je u najmanje dva mjerenja izmjeren sistolički krvni tlak > 140 mmHg ili dijastolički krvni tlak > 90 mmHg iznosio je 5,0% odnosno 3,0% u bolesnika liječenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom u usporedbi s 3,5% odnosno 3,5% bolesnika koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Ivakaftor u monoterapiji

Sigurnost primjene ivakaftora u monoterapiji tijekom 24 tjedna procijenjena je u 43 bolesnika u dobi između 1 i manje od 24 mjeseca (7 od njih bilo je mlađe od 4 mjeseca), 34 bolesnika u dobi između 2 i manje od 6 godina, 61 bolesnika u dobi između 6 i manje od 12 godina te 94 bolesnika u dobi između 12 i manje od 18 godina.

Među pedijatrijskim bolesnicima, sigurnosni profil ivakaftora (kao monoterapija ili u kombiniranom režimu) uglavnom je dosljedan i također sukladan onome u odraslih bolesnika.

Incidencija povišenja transaminaza (ALT ili AST) opažena u ispitivanjima 770-103, 770-111 i 770-110 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina), ispitivanju 770-108 (bolesnici u dobi od 2 do manje od 6 godina) i ispitivanju 770-124 (bolesnici u dobi od 1 do manje od 24 mjeseca) prikazana je u tablici 5. U placebom kontroliranim ispitivanjima, incidencija povišenja transaminaza bila je slična između bolesnika liječenih ivakaftorom (15,0%) i onih koji su primali placebo (14,6%). Povišenja vršnih vrijednosti na testovima jetrene funkcije bila su uglavnom veća u pedijatrijskih bolesnika nego u bolesnika starije dobi. U svim populacijama povišenja vršnih vrijednosti na testovima jetrene funkcije vratila su se na početne vrijednosti nakon prekida primjene, i u gotovo svim slučajevima u kojima je doziranje bilo prekinuto zbog povišenih transaminaza i kasnije nastavljeno, s doziranjem ivakaftora moglo se uspješno nastaviti (vidjeti dio 4.4). Opaženi su slučajevi koji su ukazivali na ponovni nastanak nuspojave nakon ponovnog uvođenja liječenja (*rechallenge*).

U ispitivanju 770-108 u jednog je bolesnika primjena ivakaftora trajno prekinuta. U ispitivanju 770-124, u kohorti bolesnika u dobi od 1 do manje od 4 mjeseca, u jednog bolesnika u dobi od mjesec dana (14,3%) vrijednosti transaminaza iznosile su ALT > 8 puta GGN i AST > 3 do ≤ 5 puta GGN, što je dovelo do prestanka liječenja ivakaftorom (vidjeti dio 4.4 za zbrinjavanje u slučaju povišenih transaminaza).

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

Tablica 5: Povišenja transaminaza u bolesnika u dobi od 1 mjeseca do < 12 godina liječenih ivakaftorom u monoterapiji

Dobna skupina	n	% bolesnika > 3 × GGN	% bolesnika > 5 × GGN	% bolesnika > 8 × GGN
od 6 do < 12 godina	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
od 2 do < 6 godina	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
od 12 do < 24 mjeseca	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
od 1 do < 12 mjeseci	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom

Sigurnost primjene tezakaftora/ivakaftora u kombinaciji s ivakaftorom procijenjena je u 124 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina. Primjena doze tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg i doze ivakaftora od 150 mg nije ispitana u kliničkim ispitivanjima u djece u dobi od 6 do manje od 12 godina tjelesne težine od 30 do < 40 kg

Sigurnosni profil u djece i adolescenata uglavnom je dosljedan i također sukladan onome u odraslih bolesnika.

Tijekom 24-tjednog otvorenog ispitivanja faze 3 provedenog u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (ispitivanje 661-113 dio B, n = 70), incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaze (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 puta GGN iznosila je 1,4%, 4,3% odnosno 10,0%. Ni u jednog bolesnika liječenog tezakaftorom/ivakaftorom nisu zabilježene povišene vrijednosti transaminaza > 3 puta GGN povezane s povišenim vrijednostima ukupnog bilirubina > 2 puta GGN i nije došlo do prestanka liječenja tezakaftorom/ivakaftorom zbog povišenih vrijednosti transaminaza. Jedan je bolesnik privremeno prekinuo liječenje zbog povišenih vrijednosti transaminaza, a kasnije je uspješno nastavio liječenje tezakaftorom/ivakaftorom (vidjeti dio 4.4 za zbrinjavanje u slučaju povišenih transaminaza).

Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Podaci o sigurnosti primjene ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora u kombinaciji s ivakaftorom u ispitivanjima 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 i 445-124 procijenjeni su u 272 bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina. Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika uglavnom se podudarao s onim u odraslih bolesnika.

Tijekom ispitivanja 445-106 provedenog u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina, incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaze (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 puta GGN iznosila je 0,0%, 1,5% odnosno 10,6%. Ni u jednog bolesnika liječenog ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom nisu zabilježene povišene vrijednosti transaminaza > 3 puta GGN povezane s povišenim vrijednostima ukupnog bilirubina > 2 puta GGN i nije došlo do prestanka liječenja zbog povišenih vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Tijekom ispitivanja 445-111 provedenog u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaze (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 puta GGN iznosila je 1,3%, 2,7% odnosno 8,0%. Ni u jednog bolesnika liječenog ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom nisu zabilježene povišene vrijednosti transaminaza > 3 puta GGN povezane s povišenim vrijednostima ukupnog bilirubina > 2 puta GGN i nije došlo do prestanka liječenja zbog povišenih vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Osip
Tijekom ispitivanja 445-111 provedenog u bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina, u 15 (20,0%) ispitanika zabilježen je najmanje 1 događaj osipa, od toga su 4 (9,8%) bile djevojčice, a 11 (32,4%) dječaci.

Zamućenje leće
U jednog bolesnika zabilježen je štetan događaj zamućenja leće.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nije dostupan specifični antidot za predoziranje ivakaftorom. Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera uključujući praćenje vitalnih znakova, testove funkcije jetre i promatranje kliničkog stanja bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi lijekovi za dišni sustav, ATK oznaka: R07AX02

Mehanizam djelovanja

Ivakaftor kao monoterapija

Ivakaftor pojačava aktivnost proteina CFTR, tj. ivakaftor *in vitro* povećava otvaranje kanala CFTR kako bi se poboljšao transport klorida kod određenih mutacija kanala (engl. *gating mutations*) (navedenih u dijelu 4.1) sa smanjenom vjerojatnošću otvaranja kanala u usporedbi s normalnim CFTR-om. Ivakaftor je također povećao vjerojatnost otvaranja kanala *R117H-CFTR* koji ima i malu vjerojatnost otvaranja i smanjenu amplitudu struje (provodljivost). Mutacija G970R uzrokuje defekt u prekrajanju s posljedicom da na površini stanice gotovo ili uopće nema proteina CFTR, što može objasniti rezultate opažene u ispitanika s tom mutacijom u ispitivanju 770-111 (vidjeti podatke u „Farmakodinamički učinci“ i „Klinička djelotvornost i sigurnost“).

Odgovori opaženi u pokusima *in vitro*, u kojima se na djelićima membrane stanica glodavaca s mutiranim oblicima CFTR-a metodom prikljештenja (engl. *patch clamp*) ispitivao pojedinačni kanal, ne podudaraju se nužno s farmakodinamičkim odgovorom *in vivo* (npr. koncentracija klorida u znoju) ili s kliničkom koristi. Točan mehanizam zbog kojega ivakaftor pojačava otvaranje kanala u normalnim i nekim mutiranim oblicima CFTR-a u ovom sustavu još nije potpuno razjašnjen.

Farmakodinamički učinci

Ivakaftor kao monoterapija

U ispitivanjima 770-102 i 770-103 u bolesnika s *G551D* mutacijom jednog alela gena *CFTR*, ivakaftor je doveo do brzog (15 dana), znatnog (srednja vrijednost promjene koncentracije klorida u znoju od početka do 24. tjedna iznosila je -48 mmol/l [95% CI: -51; -45] odnosno -54 mmol/l [95% CI: -62; -47]) i održanog (do 48 tjedana) smanjenja koncentracije klorida u znoju.

U ispitivanju 770-111, 1. dijelu, provedenom u bolesnika s mutacijom gena CFTR koja dovodi do nepravilne regulacije kanala, ali nije mutacija *G551D*, liječenje ivakaftorom dovelo je u 8 tjedana liječenja do brze (15 dana) i znatne srednje vrijednosti promjene u odnosu na početne vrijednosti u koncentraciji klorida u znoju od -49 mmol/l (95% CI: -57; -41). Međutim, u bolesnika s mutacijom *G970R* gena *CFTR*, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u koncentraciji klorida u znoju u 8. tjednu iznosila je -6,25 (6,55) mmol/l. Rezultati slični onima dobivenim u 1. dijelu opaženi su i u 2. dijelu ispitivanja. Na kontrolnom pregledu nakon 4 tjedna (4 tjedna nakon završetka primjene ivakaftora), srednje vrijednosti koncentracije klorida u znoju za svaku skupinu kretale su se prema razinama prije liječenja.

U ispitivanju 770-110 u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 i više godina koji su imali mutaciju *R117H* gena *CFTR*, terapijska razlika srednje vrijednosti promjene u koncentraciji klorida u znoju od početne vrijednosti do 24. tjedna iznosila je -24 mmol/l (95% CI: -28; -20). U analizama podskupina prema dobi, terapijska razlika iznosila je -21,87 mmol/l (95% CI: -26,46; -17,28) u bolesnika u dobi od 18 ili više godina i -27,63 mmol/l (95% CI: -37,16; -18,10) u bolesnika u dobi od 6 do 11 godina. U ovo ispitivanje bila su uključena dva bolesnika u dobi između 12 i 17 godina.

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ivakaftor kao monoterapija

Ispitivanja 770-102 I 770-103: ispitivanja u bolesnika s cističnom fibrozom I mutacijama G551D koje dovode do nepravilne regulacije kanala.

Djelotvornost ivakaftora procijenjena je u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja faze 3 u klinički stabilnih bolesnika s cističnom fibrozom koji su imali mutaciju *G551D* gena *CFTR* na najmanje jednom alelu i $FEV_1 \geq 40\%$ predviđenog.

Bolesnici su u oba ispitivanja bili randomizirani u omjeru 1:1, i tijekom 48 tjedana primali su 150 mg ivakaftora ili placebo svakih 12 sati s hranom koja sadrži masti, uz terapiju za CF koja im je bila propisana (npr. tobramicin, dornaza alfa). Primjena hipertonične otopine natrijevog klorida za inhalaciju nije bila dopuštena.

Ispitivanje 770-102 uključilo je 161 bolesnika u dobi od 12 ili više godina; 122 (75,8%) bolesnika imalo je mutaciju *F508del* na drugom alelu. Na početku ispitivanja, bolesnici u skupini koja je primala placebo češće su uzimali neke lijekove nego bolesnici u skupini liječenoj ivakaftorom. Među tim su lijekovima bili dornaza alfa (73,1% naspram 65,1%), salbutamol (53,8% naspram 42,2%), tobramicin (44,9% naspram 33,7%) i salmeterol/flutikazon (41,0% naspram 27,7%). Na početku je srednja vrijednost predviđenog FEV_1 iznosila 63,6% (raspon: 31,6% do 98,2%), a srednja vrijednost dobi bila je 26 godina (raspon: 12 do 53 godine).

Ispitivanje 770-103 uključilo je 52 bolesnika koji su na probiru bili u dobi od 6 do 11 godina; srednja vrijednost (SD) tjelesne težine bila je 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) bolesnika imalo je mutaciju *F508del* na drugom alelu. Na početku je srednja vrijednost predviđenog FEV_1 iznosila 84,2% (raspon: 44,0% do 133,8%), a srednja vrijednost dobi bila je 9 godina (raspon: 6 do 12 godina); 8 (30,8%) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 4 (15,4%) bolesnika u skupini koja je primala ivakaftor imalo je FEV_1 na početku manji od 70% predviđenog.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bila je srednja vrijednost apsolutne promjene postotka predviđenog FEV_1 nakon 24 tjedna liječenja u odnosu na početnu vrijednost.

Terapijska razlika između ivakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene (95% CI) postotka predviđenog FEV_1 od početka do 24. tjedna, iznosila je 10,6 postotnih bodova (8,6; 12,6) u ispitivanju 770-102 i 12,5 postotnih bodova (6,6; 18,3) u ispitivanju 770-103. Terapijska razlika između ivakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti relativne promjene (95% CI) postotka predviđenog FEV_1 od početka do 24. tjedna iznosila je 17,1% (13,9; 20,2) u ispitivanju 770-102 i 15,8% (8,4; 23,2) u ispitivanju 770-103. Srednja vrijednost promjene FEV_1 (l) od početka do 24. tjedna iznosila je 0,37 l u skupini koja se liječila ivakaftorom i 0,01 l u skupini koja je primala placebo u ispitivanju 770-102 te 0,30 l u skupini koja se liječila ivakaftorom i 0,07 l u skupini koja je primala placebo u ispitivanju 770-103. U oba je ispitivanja poboljšanje FEV_1 nastupilo brzo (15. dana) i trajalo je 48 tjedana.

U ispitivanju 770-102, terapijska razlika između ivakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene (95% CI) postotka predviđenog FEV_1 od početne vrijednosti do 24. tjedna u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina iznosila je 11,9 postotnih bodova (5,9; 17,9). U ispitivanju 770-103, terapijska razlika između ivakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene (95% CI) postotka predviđenog FEV_1 od početne vrijednosti do 24. tjedna u bolesnika s početnim predviđenim FEV_1 većim od 90% iznosila je 6,9 postotnih bodova (-3,8; 17,6).

Rezultati klinički relevantnih sekundarnih mjera ishoda prikazani su u tablici 6.

Tablica 6: Učinak ivakaftora na druge mjere ishoda djelotvornosti u ispitivanjima 770-102 i 770-103

	Ispitivanje 770-102	**Ispitivanje 770-103**

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

Mjera ishoda	Terapijska razlika[a] (95% CI)	p-vrijednost	Terapijska razlika[a] (95% CI)	p-vrijednost
Srednja vrijednost apsolutne promjene rezultata od početne vrijednosti u respiratornoj domeni mjerenoj upitnikom CFQ-R[b] (bodovi)[c]				
do 24. tjedna	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
do 48. tjedna	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativni rizik pogoršanja plućnih simptoma				
do 24. tjedna	0,40[d]	0,0016	NA	NA
do 48. tjedna	0,46[d]	0,0012	NA	NA
Srednja vrijednost apsolutne promjene tjelesne težine od početne vrijednosti (kg)				
u 24. tjednu	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
u 48. tjednu	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Srednja vrijednost apsolutne promjene indeksa tjelesne mase (BMI) od početne vrijednosti (kg/m^2)				
u 24. tjednu	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
u 48. tjednu	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Srednja vrijednost promjene z-vrijednosti od početne				
z-vrijednost za tjelesnu težinu za dob u 48.tjednu[e]	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
z-vrijednost za BMI za dob u 48.tjednu[e]	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

CI: interval pouzdanosti; NA: nije analizirano zbog male incidencije događaja

a. Terapijska razlika = učinak ivakaftora – učinak placeba

b. CFQ-R: Revidirani upitnik za cističnu fibrozu; služi za procjenu kvalitete života povezanu sa zdravljem isključivo u oboljelih od CF-a.

c. U ispitivanju 770-102 podaci su prikupljeni pomoću upitnika CFQ-R, verzija za odrasle/adolescente i CFO-R verzija za djecu u dobi od 12 do 13 godina; u ispitivanju 770-103 podaci su prikupljeni upitnikom CFQ-R, verzija za djecu u dobi od 6 do 11 godina

d. Omjer hazarda (HR) za vrijeme do prvog pogoršanja plućnih simptoma.

e. U ispitanika mlađih od 20 godina (CDC krivulje rasta).

Ispitivanje 770-111: ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom i mutacijom koja dovodi do nepravilne regulacije kanala, ali nije mutacija G551D

Ispitivanje 770-111 bilo je ispitivanje faze 3 u dva dijela; randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano križno ispitivanje (1. dio) za kojim je slijedilo razdoblje otvorenog produžetka ispitivanja od 16 tjedana (2. dio) kako bi se procijenila djelotvornost i sigurnost ivakaftora u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 6 i više godina koji su imali mutaciju gena *CFTR* koja dovodi do nepravilne regulacije kanala, a koja je bila mutacija *G970R* ili nije bila mutacija *G551D* (*G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P* ili *G1349D*).

U 1. dijelu ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 i tijekom 8 tjedana primali su 150 mg ivakaftora ili placebo svakih 12 sati s hranom koja sadrži masti, uz terapiju za cističnu fibrozu koja im je bila propisana, a nakon razdoblja od 4 do 8 tjedana bez terapije (engl. *washout period*), križno su raspoređeni na drugu terapiju koju su primali sljedećih 8 tjedana. Primjena hipertonične otopine natrijevog klorida za inhalaciju nije bila dopuštena. U 2. dijelu ispitivanja svi bolesnici primali su ivakaftor dodatnih 16 tjedana kako je navedeno za 1. dio ispitivanja. Trajanje neprekidnog liječenja ivakaftorom iznosilo je 24 tjedna za bolesnike randomizirane u 1. dijelu ispitivanja u skupinu koja je primala slijed liječenja placebo/ivakaftor, a 16 tjedana za bolesnike randomizirane u 1. dijelu u skupinu koja je primala slijed liječenja ivakaftor/placebo

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

Uključeno je trideset i devet bolesnika (srednja vrijednost dobi 23 godine) s početnim $FEV_1 \geq 40\%$ predviđene vrijednosti (srednja vrijednost FEV_1 78% od predviđenog [raspon: od 43% do 119%]). Šezdeset i dva posto tih bolesnika (24/39) imalo je mutaciju *F508del* na drugom alelu gena *CFTR*. U 2. dio ispitivanja bilo je uključeno ukupno 36 bolesnika (18 po slijedu liječenja).

U bolesnika koji su u 1. dijelu ispitivanja 770-111 primali placebo, srednja vrijednost postotka predviđenog FEV_1 iznosila je na početku 79,3%, dok je u bolesnika liječenih ivakaftorom iznosila 76,4%. Nakon početka, sveukupna srednja vrijednost iznosila je 76,0% odnosno 83,7%. Srednja vrijednost apsolutne promjene od početka do 8. tjedna u postotku predviđenog FEV_1 (primarna mjera ishoda djelotvornosti) bila je 7,5% u razdoblju liječenja ivakaftorom i -3,2% u razdoblju liječenja placebom. Opažena terapijska razlika (95% CI) između ivakaftora i placeba iznosila je 10,7% (7,3; 14,1) ($p < 0,0001$).

Učinak ivakaftora u cjelokupnoj populaciji u ispitivanju 770-111 (uključujući kao mjere sekundarnih ishoda apsolutnu promjenu u indeksu tjelesne mase (BMI) u 8. tjednu liječenja i apsolutnu promjenu rezultata u respiratornoj domeni mjerenoj upitnikom CFQ-R u 8 tjedana liječenja) te na pojedinačne mutacije (apsolutna promjena u koncentraciji klorida u znoju i u postotku predviđenog FEV_1 u 8. tjednu) prikazan je u tablici 7. Na temelju kliničkog (postotak predviđenog FEV_1) i farmakodinamičkog (klorid u znoju) odgovora na ivakaftor, u bolesnika s mutacijom *G970R* nije se mogla ustanoviti djelotvornost.

Tablica 7: Učinak ivakaftora prema varijablama djelotvornosti u cjelokupnoj populaciji te prema specifičnim mutacijama gena *CFTR*

Apsolutna promjena u postotku predviđenog FEV_1	**BMI (kg/m^2)**	**Rezultat upitnika CFQ-R u respiratornoj domeni (bodovi)**
do 8. tjedna	**u 8. tjednu**	**do 8. tjedna**
Svi bolesnici (N = 39) Rezultati prikazani kao srednja vrijednost (95% CI) promjene od početne vrijednosti kod bolesnika liječenih ivakaftorom naspram onoj u bolesnika koji su primali placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Bolesnici razvrstani u skupine prema tipu mutacije (n) Rezultati prikazani kao srednja vrijednost (minimum, maksimum) promjene od početne vrijednosti za bolesnike liječene ivakaftorom u 8. tjednu*:		

Mutacija (n)	**Apsolutna promjena u koncentraciji klorida u znoju (mmol/l)**	**Apsolutna promjena u postotku predviđenog FEV_1 (postotni bodovi)**
	u 8. tjednu	**u 8. tjednu**
G1244E (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
G1349D (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
G178R (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
G551S (2)	-68†	3†
G970R# (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
S1251N (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
S1255P (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
S549N (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
S549R (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Statističko testiranje nije provedeno zbog malog broja pojedinačnih mutacija.

† Pokazuje rezultate za jednog bolesnika s mutacijom *G551S* i podatke u vremenskoj točki od 8 tjedana.

†† n = 3 za analizu apsolutne promjene u koncentraciji klorida u znoju.

\# Uzrokuje defekt u prekrajanju s posljedicom da na površini stanice gotovo ili uopće nema proteina CFTR.

U 2. dijelu ispitivanja 770-111, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV_1 nakon neprekidnog liječenja ivakaftorom u trajanju od 16 tjedana (bolesnici randomizirani u 1. dijelu ispitivanja na slijed liječenja ivakaftor/placebo) iznosila je 10,4% (13,2%). Na kontrolnom pregledu 4 tjedna nakon što je završila primjena ivakaftora, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV_1 u odnosu na 16. tjedan 2. dijela ispitivanja iznosila je -5,9% (9,4%). U bolesnika koji su u 1. dijelu ispitivanja randomizirani na slijed liječenja placebo/ivakaftor, nakon dodatnih 16 tjedana liječenja ivakaftorom došlo je do daljnje promjene srednje vrijednosti (SD) u postotku predviđenog FEV_1 od 3,3% (9,3%). Na

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

kontrolnom pregledu 4 tjedna nakon što je završila primjena ivakaftora, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV_1 u odnosu na 16. tjedan 2. dijela ispitivanja iznosila je -7,4% (5,5%).

Ispitivanje 770-104: ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom i F508del mutacijom gena CFTR

Ispitivanje 770-104 (dio A) bilo je randomizirano u omjeru 4:1, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze 2 na usporednim skupinama u trajanju od 16 tjedana, u kojem je ivakaftor (150 mg svakih 12 sati) ispitan u 140 bolesnika s CF-om u dobi od 12 ili više godina koji su bili homozigoti za mutaciju *F508de*l gena *CFTR* i imali predviđeni $FEV_1 \geq 40\%$.

Srednja vrijednost apsolutne promjene od početka ispitivanja do 16. tjedna u postotku predviđenog FEV_1 (primarna mjera ishoda djelotvornosti) iznosila je 1,5 postotnih bodova u skupini koja je primala ivakaftor i -0,2 postotna boda u skupini koja je primala placebo. Procijenjena terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 1,7 postotnih bodova (95% CI: -0,6; 4,1); ova razlika nije bila statistički značajna (p = 0,15).

Ispitivanje 770-105: otvoreni produžetak ispitivanja

U ispitivanju 770-105 bolesnici koji su završili s primanjem placeba u ispitivanjima 770-102 i 770-103 prešli su na ivakaftor, dok su bolesnici koji su primali ivakaftor nastavili primati ivakaftor još najmanje 96 tjedana, odnosno, liječenje ivakaftorom trajalo je za bolesnike iz skupine koja je primala placebo/ivakaftor najmanje 96 tjedana, a za bolesnike iz skupine koja je primala ivakaftor/ivakaftor najmanje 144 tjedna.

Stotinu četrdeset i četiri (144) bolesnika iz ispitivanja 770-102 prebačeno je u ispitivanje 770-105; 67 u skupinu placebo/ivakaftor i 77 u skupinu ivakaftor/ivakaftor. Četrdeset i osam (48) bolesnika iz ispitivanja 770-103 prebačeno je u ispitivanje 770-105; 22 u skupinu placebo/ivakaftor i 26 u skupinu ivakaftor/ivakaftor.

Tablica 8 prikazuje rezultate srednje vrijednosti (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV_1 za obje skupine bolesnika. Za bolesnike iz skupine koja je primala placebo/ivakaftor, početna vrijednost postotka predviđene vrijednosti FEV_1 bila je ona iz ispitivanja 770-105, dok je za bolesnike u skupini ivakaftor/ivakaftor početna vrijednost bila ona iz ispitivanja 770-102 i 770-103.

Tablica 8: Učinak ivakaftora na postotak predviđenog FEV_1 u ispitivanju 770-105

Prvotno ispitivanje i terapijska skupina	**Trajanje liječenja ivakaftorom (tjedni)**	**Apsolutna promjena u postotku predviđenog FEV_1 od početne vrijednosti (postotni bodovi)**	
		N	**Srednja vrijednost (SD)**
Ispitivanje 770-102			
Ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8)†
	96	55	9,5 (11,2)
Ispitivanje 770-103			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1)†
	96	21	10,5 (11,5)

* Terapija se provodila tijekom slijepog, kontroliranog ispitivanja faze 3 u trajanju od 48 tjedana.

† Promjena u odnosu na početne vrijednosti iz prethodnog ispitivanja nakon liječenja placebom od 48 tjedana.

Usporedbom srednje vrijednosti (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV_1 i početnih vrijednosti u ispitivanju 770-105, u bolesnika iz skupine koja je primala ivakaftor/ivakaftor (n = 72), a koji su prebačeni iz ispitivanja 770-102, srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene u postotku predviđenog FEV_1 iznosila je 0,0%

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

(9,05), dok je u bolesnika iz skupine koja je primala ivakaftor/ivakaftor (n = 25), a koji su prebačeni iz ispitivanja 770-103, ta vrijednost iznosila 0,6% (9,1). To pokazuje da su bolesnici iz skupine koja je primala ivakaftor/ivakaftor do 144. tjedna održali poboljšanje u postotku predviđenog FEV_1 kakvo je opaženo u 48. tjednu prvotnog ispitivanja (od 0. dana do 48. tjedna). U ispitivanju 770-105 nije bilo dodatnih poboljšanja (od 48. tjedna do 144. tjedna).

U bolesnika iz skupine koja je u ispitivanju 770-102 primala placebo/ivakaftor, stopa pogoršanja plućnih simptoma iskazana na godišnjoj razini bila je viša u prvotnom ispitivanju kada su bolesnici primali placebo (1,34 događaja/godina) nego tijekom kasnijeg ispitivanja 770-105 kada se bolesnici prebačeni na ivakaftor (0,48 događaja/godina od 1. dana do 48. tjedna i 0,67 događaja/godina od 48. do 96. tjedna). U bolesnika iz skupine koja je u ispitivanju 770-102 primala ivakaftor/ivakaftor, stopa pogoršanja plućnih simptoma iskazana na godišnjoj razini bila je 0,57 događaja/godina od 1. dana do 48. tjedna kada su bolesnici primali ivakaftor. Kada su prebačeni u ispitivanje 770-105, stopa pogoršanja plućnih simptoma iskazana na godišnjoj razini iznosila je 0,91 događaja/godina od 1. dana do 48. tjedna i 0,77 događaja/godina od 48. do 96. tjedna.

U bolesnika koji su prebačeni iz ispitivanja 770-103, broj događaja bio je, sveukupno gledano, mali.

Ispitivanje 770-110: ispitivanje u bolesnika s cističnom fibrozom i mutacijom R117H gena CFTR

U ispitivanju 770-110 procijenjeno je 69 bolesnika u dobi od 6 i više godina; 53 (76,8%) bolesnika imalo je mutaciju *F508del* na drugom alelu. Potvrđena varijanta poli-T R117H bila je 5T u 38 bolesnika i 7T u 16 bolesnika. Na početku je srednja vrijednost predviđenog FEV_1 iznosila 73% (raspon: od 32,5% do 105,5%), a srednja vrijednost dobi bila je 31 godina (raspon: od 6 do 68 godina). Srednja vrijednost apsolutne promjene od početka do 24. tjedna u postotku predviđenog FEV_1 (primarna mjera ishoda djelotvornosti) iznosila je 2,57 postotnih bodova u skupini koja je primala ivakaftor i 0,46 postotnih bodova u skupini koja je primala placebo. Procijenjena terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 2,1 postotnih bodova (95% CI: -1,1; 5,4).

Unaprijed planirana analiza podskupina bila je provedena u bolesnika u dobi od 18 i više godina (26 bolesnika primalo je placebo, a 24 bolesnika ivakaftor). Liječenje ivakaftorom dovelo je do srednje vrijednosti apsolutne promjene postotka predviđenog FEV_1 do 24. tjedna za 4,5 postotnih bodova u skupini koja je primala ivakaftor naspram -0,46 postotnih bodova u skupini koja je primala placebo. Procijenjena terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 5,0 postotnih bodova (95% CI: 1,1; 8,8).

U analizi podskupine bolesnika s potvrđenom genetskom varijantom *R117H-5T,* razlika u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene od početka do 24. tjedna u postotku predviđenog FEV_1 između ivakaftora i placeba iznosila je 5,3% (95% CI: 1,3; 9,3). U bolesnika s potvrđenom genetskom varijantom *R117H-7T* terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 0,2% (95% CI: -8,1; 8,5).

Za sekundarne varijable djelotvornosti nisu opažene terapijske razlike između ivakaftora i placeba u apsolutnoj promjeni BMI-ja od početka do 24. tjedna liječenja ili vremena do prve plućne egzacerbacije. Terapijske razlike opažene su u apsolutnoj promjeni rezultata u respiratornoj domeni CFQ-R-a do 24. tjedna (terapijska razlika između ivakaftora i placeba iznosila je 8,4 [95% CI: 2,2; 14,6] bodova) i srednjoj vrijednosti promjene od početka u koncentraciji klorida u znoju (vidjeti „Farmakodinamički učinci“).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ivakaftora slična je u zdravih odraslih ispitanika i bolesnika s CF-om.

Nakon peroralne primjene jednokratne doze od 150 mg zdravim ispitanicima nakon obroka, srednja vrijednost (±SD) AUC-a bila je 10,60 (5,26) µg·h/ml, a C_{max} 0,768 (0,233) µg/ml. Nakon doziranja svakih 12 sati, koncentracije ivakaftora u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postignute su za 3 do 5 dana, uz omjer nakupljanja lijeka u rasponu od 2,2 do 2,9

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene višestrukih doza ivakaftora, izloženost ivakaftoru obično se povećavala s povećanjem doze, od 25 mg svakih 12 sati do 450 mg svakih 12 sati. Kad se davao s hranom koja sadrži masti, izloženost ivakaftoru povećala se približno 2,5 do 4 puta. Stoga ivakaftor, treba primjenjivati s hranom koja

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

sadrži masti. Medijan (raspon) t_{max} iznosi približno 4,0 (3,0; 6,0) sati u sitom stanju.

Bioraspoloživost granula ivakaftora (vrećice 2 × 75 mg) slična je bioraspoloživosti tableta od 150 mg kad se zdravim odraslim ispitanicima daju s hranom koja sadrži masti. Omjer geometrijskog prosjeka najmanjih kvadrata (90% CI) za granule u odnosu na tablete iznosio je 0,951 (0,839; 1,08) za $AUC_{0-\infty}$ i 0,918 (0,750; 1,12) za C_{max}. Učinak hrane na apsorpciju ivakaftora sličan je za obje formulacije, tj. tablete i granule.

Distribucija

Približno je 99% ivakaftora vezano za proteine plazme, prvenstveno alfa 1-kiseli glikoprotein i albumin. Ivakaftor se ne veže za ljudske crvene krvne stanice. Nakon peroralne primjene ivakaftora od 150 mg svakih 12 sati tijekom 7 dana zdravim ispitanicima u sitom stanju, srednja vrijednost (±SD) prividnog volumena distribucije iznosila je 353 l (122).

Biotransformacija

Ivakaftor se opsežno metabolizira u ljudi. Podaci dobiveni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da ivakaftor prvenstveno metabolizira enzim CYP3A. M1 i M6 dva su glavna metabolita ivakaftora u ljudi. M1 ima približno jednu šestinu jačine ivakaftora i smatra se farmakološki aktivnim. M6 ima manje od jedne pedesetine jačine ivakaftora i ne smatra se farmakološki aktivnim

Učinak heterozigotnog genotipa CYP3A4*22 na izloženost ivakaftoru, sukladan je učinku istodobne primjene slabog inhibitora CYP3A4, što nije klinički relevantno. Prilagodba doze ivakaftora ne smatra se potrebnom. Očekuje se da će učinak biti jači u bolesnika s homozigotnim genotipom CYP3A4*22. Međutim, nema dostupnih podataka za te bolesnike.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene u zdravih dobrovoljaca, veći dio ivakaftora (87,8%) eliminirao se stolicom nakon metaboličke konverzije. Glavni metaboliti M1 i M6 činili su približno 65% ukupne doze, pri čemu se 22% eliminiralo u obliku M1, a 43% u obliku M6. Mokraćom se izlučila zanemariva količina ivakaftora u neizmijenjenom izvornom obliku. Prividni terminalni poluvijek eliminacije iznosio je približno 12 sati nakon jednokratne doze u sitom stanju Prividni klirens (CL/F) ivakaftora bio je sličan u zdravih ispitanika i bolesnika s CF-om. Srednja vrijednost (±SD) CL/F kod jedne doze od 150 mg bila je 17,3 (8,4) l/h u zdravih ispitanika

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ivakaftora uglavnom je linearna s obzirom na vrijeme i dozu, u rasponu od 25 mg do 250 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jednokratne doze od 150 mg ivakaftora, odrasli ispitanici s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadij B, od 7 do 9 bodova) imali su C_{max} ivakaftora (srednja vrijednost [±SD] 0,735 [0,331] µg/ml), sličan onome u zdravih ispitanika podjednake dobi i spola, ali $AUC_{0-\infty}$ ivakaftora (srednja vrijednost [±SD] 16,80 [6,14] µg·h/ml) približno 2 puta veći. Simulacije za predviđanje izloženosti ivakaftoru u stanju dinamičke ravnoteže pokazale su da bi smanjenjem doze sa 150 mg svakih 12 sati na 150 mg jedanput na dan, odrasli s umjerenim oštećenjem funkcije jetre imali vrijednosti C_{min} u stanju dinamičke ravnoteže slične onima koje se postižu dozom od 150 mg svakih 12 sati u odraslih bez oštećenja jetre

Utjecaj teškog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij C, od 10 do 15 bodova) na farmakokinetiku ivakaftora nije ispitan. Nije poznata veličina povećanja izloženosti u tih bolesnika, ali očekuje se da će biti veća nego ona opažena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Za smjernice o odgovarajućoj primjeni i prilagodbi doze vidjeti tablicu 3 u dijelu 4.2.

Oštećenje funkcije bubrega

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

Ispitivanja farmakokinetike ivakaftora nisu provedena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U ispitivanju farmakokinetike ivakaftora u monoterapiji u ljudi, mokraćom se eliminirala minimalna količina ivakaftora i njegovih metabolita (samo 6,6% ukupne radioaktivnosti otkriveno je u mokraći). Zanemariva količina ivakaftora izlučila se mokraćom u neizmijenjenom izvornom obliku (manje od 0,01% nakon jednokratne peroralne doze od 500 mg).

Ne preporučuje se prilagodba doze kod blagog i umjerenog oštećenja funkcije bubrega. Preporučuje se oprez kad se ivakaftor primjenjuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od ili jednak 30 ml/min) ili u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Rasna pripadnost

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, rasna pripadnost nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku ivakaftora ni u bolesnika koji su bili bijelci (n = 379) niti u onih koji nisu bili bijelci (n = 29).

Spol

Farmakokinetički parametri ivakaftora slični su u muškaraca i žena.

Starije osobe

U klinička ispitivanja ivakaftora nije bio uključen dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 i više godina da bi se moglo odrediti jesu li njihovi farmakokinetički parametri slični onima u mlađih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Predviđena izloženost ivakaftoru određena pomoću analize odjeljaka na temelju opaženih koncentracija ivakaftora u ispitivanjima faze 2 i 3, prikazana je po dobnim skupinama u tablici 9.

Tablica 9: Srednja vrijednost (SD) izloženosti ivakaftoru po dobnim skupinama

Dobna skupina	**Doza**	**$C_{min, ss}$ (µg/ml)**	**$AUC_{0-12h, ss}$ (µg·h/ml)**
od 1 do manje od 2 mjeseca (≥ 3 kg)[*]	13,4 mg svaka 24 sata	0,300 (0,221)[†]	5,84 (2,98)[†]
od 2 do manje od 4 mjeseca (≥ 3 kg)[*]	13,4 mg svakih 12 sati	0,406 (0,266)[†]	6,45 (3,43)[†]
od 4 do manje od 6 mjeseci (≥ 5 kg)[*]	25 mg svakih 12 sati	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
od 6 do manje od 12 mjeseci (≥ 5 kg do < 7 kg)[‡]	25 mg svakih 12 sati	0,336	5,41
od 6 do manje od 12 mjeseci (7 kg do < 14 kg	50 mg svakih 12 sati	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
od 12 do manje od 24 mjeseca (7 kg do < 14 kg)	50 mg svakih 12 sati	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
od 12 do manje od 24 mjeseca (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg svakih 12 sati	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
od 2 do 5 godina (< 14 kg)	50 mg svakih 12 sati	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
od 2 do 5 godina (≥ 14 kg do < 25 kg)	75 mg svakih 12 sati	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

Dobna skupina	Doza	$C_{min, ss}$ (µg/ml)	$AUC_{0-12h, ss}$ (µg·h/ml)
od 6 do 11 godina[§] (≥ 14 kg do < 25 kg	75 mg svakih 12 sati	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
od 6 do 11 godina[§] (≥ 25 kg)	150 mg svakih 12 sati	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
od 12 do 17 godina	150 mg svakih 12 sati	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
odrasli (u dobi ≥ 18 godina)	150 mg svakih 12 sati	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

[*] Bolesnici u dobi od 1 do manje od 6 mjeseci bili su gestacijske dobi ≥37 tjedana.
[†] Izloženosti u dobnoj skupini od 1 do manje od 4 mjeseca predikcije su dobivene iz simulacija iz fiziološki utemeljenog farmakokinetičkog modela, u kojem su upotrijebljeni podaci za tu dobnu skupinu.
[‡] Vrijednosti se temelje na podacima dobivenim za jednog bolesnika; standardna devijacija nije navedena.
[§] Izloženosti u dobnoj skupini od 6 do 11 godina predikcije su na temelju simulacija iz modela populacijske farmakokinetike, pri čemu su se upotrebljavali podaci dobiveni za ovu dobnu skupinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Trudnoća i plodnost

Ivakaftor je bio povezan s blagim sniženjem težine sjemenskih mjehurića, sniženjem ukupnog indeksa plodnosti i broja trudnoća u ženki parenih s liječenim mužjacima i značajnim smanjenjem broja žutih tijela i mjesta implantacije s posljedičnim smanjenjem prosječne veličine okota i prosječnog broja preživjelih embrija po okotu u liječenih ženki. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Level,* NOAEL) na plodnost odgovara razini izloženosti približno 4 puta većoj od sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kad se ivakaftor primjenjuje kao monoterapija u odraslih osoba pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *Maximum Recommended Human Dose,* MRHD).
U skotnih ženki štakora i kunića opažen je placentalni prijenos ivakaftora.

Perinatalni i postnatalni razvoj

Ivakaftor je smanjio indekse preživljenja i laktacije i uzrokovao smanjenje tjelesne težine mladunčadi. NOAEL za preživljenje i rast potomaka odgovara razini izloženosti oko 3 puta većoj od sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kad se ivakaftor primjenjivao kao monoterapija u odraslih osoba pri MRHD-u.

Ispitivanja u juvenilnih životinja

Nalazi katarakte opaženi su u mladih štakora koji su od 7. do 35. postnatalnog dana bili izloženi razinama ivakaftora koje su iznosile 0,22 puta MRHD na temelju sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kad se ivakaftor primjenjivao kao monoterapija. Ovaj nalaz nije bio opažen u fetusa ženki štakora liječenih ivakaftorom od 7. do 17. dana gestacije, u mladunčadi štakora izložene ivakaftoru putem ingestije mlijeka do 20. postnatalnog dana, u štakora starih 7 tjedana ili u pasa u dobi od 3,5 do 5 mjeseci liječenih ivakaftorom. Moguća važnost ovih nalaza u ljudi nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

celuloza, mikrokristalična (E460(i))
laktoza hidrat
povidon
poloksamer
karmelozanatrij, umrežena (E468)
natrijev laurilsulfat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran (E1203)
kalcijev karbonat (E170)
makrogol (E1521)
talk (E553b)
indigo carmine aluminum lake (E132)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/PVC//Al blisteri u kutiji koji sadrže 28 i 56 filmom obloženih tableta.

PVC/PCTFE/PVC//Al perforirani blisteri s jediničnim dozama u kutiji koji sadrže 28x1 i 56x1 filmom obloženu tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-542932979

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

11. lipnja 2026./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/

HALMED
11 - 06 - 2026
ODOBRENO