SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ivakaftor Galenika 150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg ivakaftora.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Svijetloplave filmom obložene tablete u obliku kapsula, veličine 16,5 x 8,4 mm s otisnutom oznakom "150" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ivakaftor Galenika 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).

- u kombiniranom režimu s tabletama tezakaftora/ivakaftora za liječenje cistične fibroze (CF) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina koji su homozigoti za mutaciju *F508del* ili su heterozigoti za mutaciju *F508del* i imaju jednu od sljedećih mutacija u genu *CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T*.

- u kombiniranom režimu s tabletama ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora za liječenje cistične fibroze (CF) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina koji u genu *CFTR* imaju najmanje jednu mutaciju koja nije mutacija klase I (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Ivakaftor Galenika 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.

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

Ivakaftor Galenika u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Ograničen broj bolesnika ima mutacije koje nisu navedene u tablici 6, a mogle bi odgovoriti na liječenje kombinacijom ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor (IVA/TEZ/ELX). U tim se slučajevima o primjeni ivakaftora (IVA) zajedno s kombinacijom IVA/TEZ/ELX može razmotriti kada liječnik smatra da će moguće koristi biti veće od mogućih rizika, a liječenje je potrebno provoditi pod pažljivim liječničkim nadzorom. To isključuje bolesnike s dvije mutacije klase I ("null") (mutacije za koje je poznato da ne proizvode protein CFTR) jer se ne očekuje da će ti bolesnici odgovoriti na modulatornu terapiju (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 5.1).

Doziranje

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

Tablca 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
Ivakaftor u kombinaciji s tabletom tezakaftora/ivakaftora		
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	Jedna tableta tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg	Jedna tableta ivakaftora od 75 mg*
od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	Jedna tableta tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
12 i više godina	Jedna tableta tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
Ivakaftor u kombinaciji s tabletom ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor		
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	Dvije tablete ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg	Jedna tableta ivakaftora od 75 mg*
od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	Dvije tablete ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
12 i više godina	Dvije tablete ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg

*Ivakaftor Galenika dostupan je samo u obliku tableta od 150 mg. Stoga nije moguće primijeniti Ivakaftor Galenika pedijatrijskim bolesnicima kojima je potrebna doza manja od 150 mg. U tim slučajevima treba primijeniti druge lijekove ivakaftora koji imaju takvu mogućnost.

Jutarnju i večernju dozu treba uzeti u razmaku od otprilike 12 sati s hranom koja sadrži masti (vidjeti Način 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 uzima, bolesniku treba savjetovati da pričeka do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

Bolesnicima koji uzimaju Ivakaftor Galenika u kombiniranom režimu treba savjetovati da ne uzmu istodobno više od jedne doze jednog ili drugog lijeka.

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.
Ivakaftor u kombiniranom režimu s tabletom tezakaftora/ivakaftora		
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	Naizmjence svaki dan: - jedno jutro jedna tableta tezakaftor 50 mg/ ivakaftor 75 mg - sljedeće jutro jedna tableta ivakaftora od 75 mg* Nema večernje doze ivakaftora	Ujutro jedna tableta tezakaftor 50 mg/ ivakaftor 75 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.
od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	Naizmjence svaki dan: - jedno jutro jedna tableta tezakaftor 100 mg/ ivakaftor 150 mg - sljedeće jutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.
12 i više godina	Naizmjence svaki dan: - jedno jutro jedna tableta tezakaftor 100 mg/ ivakaftor 150 mg - sljedeće jutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg/ ivakaftor 150 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.
Ivakaftor u kombiniranom režimu s tabletom ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora		
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	Naizmjence svaki dan: - jedno jutro dvije tablete ivakaftor 37,5 mg/ tezakaftor 25 mg/ eleksakaftor 50 mg - sljedeće jutro jedna tableta ivakaftora od 75 mg* Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro dvije tablete ivakaftor 37,5 mg/ tezakaftor 25 mg / eleksakaftor 50 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	Naizmjence svaki dan: - jedno jutro dvije tablete ivakaftor 75 mg / tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg - sljedeće jutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro dvije tablete ivakaftor 75 mg/ tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.
12 i više godina	Naizmjence svaki dan: - jedno jutro dvije tablete ivakaftor 75 mg/ tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg - sljedeće jutro jedna tableta ivakaftora od 150 mg Nema večernje doze ivakaftora.	Ujutro dvije tablete ivakaftor 75 mg/ tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg dva puta tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana. Nema večernje doze ivakaftora.

*Ivakaftor Galenika dostupan je samo u obliku tableta od 150 mg. Stoga nije moguće primijeniti Ivakaftor Galenika pedijatrijskim bolesnicima kojima je potrebna doza manja od 150 mg. U tim slučajevima treba primijeniti druge lijekove ivakaftora koji imaju takvu mogućnost.

Posebne populacije

Starije osobe

Dostupni su vrlo ograničeni podaci za starije bolesnike liječene ivakaftorom (primijenjenim kao monoterapija ili u kombiniranom režimu). 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 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		
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.

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

Ivakaftor u kombiniranom režimu s tabletom tezakaftora/ivakaftora		
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	Ujutro jedna tableta tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 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 tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg svaki dan ili rjeđe prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Nema večernje doze ivakaftora.
od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg/ivakaftor 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 tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg svaki dan ili rjeđe prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Nema večernje doze ivakaftora.
12 i više godina	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg/ivakaftor 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 tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg svaki dan ili rjeđe prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Nema večernje doze ivakaftora.
Ivakaftor u kombiniranom režimu s tabletom ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora		
od 6 do < 12 godina, < 30 kg	**Primjena se ne preporučuje**, osim kad se očekuje da će koristi nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, dozu treba prilagoditi kako slijedi: • 1. dan: ujutro dvije tablete ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg / eleksakaftor 50 mg • 2. dan: ujutro jedna tableta ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg / eleksakaftor 50 mg. Nakon toga nastaviti naizmjeničnu primjenu doze 1. i 2. dana. Nema večernje doze ivakaftora.	Ne smije se primjenjivati.
od 6 do < 12 godina, ≥ 30 kg	**Primjena se ne preporučuje**, osim kad se očekuje da će koristi nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, dozu treba prilagoditi kako slijedi: • 1. dan: ujutro dvije tablete ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg, • 2. dan: ujutro jedna tableta ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg / eleksakaftor 100 mg. Nakon toga nastaviti naizmjeničnu primjenu doze 1. i	Ne smije se primjenjivati.

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

	2. dana. Nema večernje doze ivakaftora.	
12 i više godina	**Primjena se ne preporučuje**, osim kad se očekuje da će koristi nadmašiti rizike. Ako se primjenjuje, dozu treba prilagoditi kako slijedi: • 1. dan: ujutro dvije tablete ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg, • 2. dan: ujutro jedna tableta ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg. Nakon toga nastaviti naizmjeničnu primjenu doze 1. i 2. dana. Nema večernje doze ivakaftora.	Ne smije se primjenjivati.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ivakaftora kao monoterapije nisu ustanovljene ni u djece mlađe od mjeseca dana ni u djece mlađe od 6 mjeseci koja su prijevremeno rođena (gestacijske dobi manje od 37 tjedana), a također ni u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom u djece mlađe od 6 godina ili u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom u djece mlađe od 2 godine. 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.

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.

Tijekom 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

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

klinički značajno 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 primjena ivakaftora kao monoterapije 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 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. 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]). Povišene transaminaze opažene su u nekih bolesnika liječenih ivakaftorom u monoterapiji i u kombiniranom režimu 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 povišenjima 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

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

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) treba 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.

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 transplantacije 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 razvijaju osip, potrebno je razmotriti privremeni prekid terapije ivakaftorom u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i prekid uzimanja hormonskim kontraceptivima. Nakon što se osip povuče, treba 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 uzimanja hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8).

Interakcije lijekova

Induktori CYP3A

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

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

Inhibitori CYP3A

Izloženosti ivakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru povećane su kad se primjenjuje 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

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ivakaftor je supstrat CYP3A4 i CYP3A5. On je slabi je inhibitor CYP3A i P-glikoproteina (P-gp) te mogući inhibitor CYP2C9. Ispitivanja *in vitro* pokazale 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]) za 8,5 puta, i povećala 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 za 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 flukonazola, eritromicina i verapamila (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).

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

Mogućnost interakcije ivakaftora s prijenosnicima

In vitro ispitivanja pokazale su da ivakaftor nije supstrat za 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 za 1,3 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 produžiti 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 istovremeno 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 provedene 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

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje 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 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

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost
	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
	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 kreatinin fosfokinaza u krvi†	često
	povišen krvni tlak†	manje često

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

[*] Nuspojave i učestalost zabilježene u kliničkim ispitivanjima ivakaftora u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom.
[†] Nuspojave i učestalost zabilježene iz kliničkih ispitivanja s ivakaftorom 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 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 prekinuli 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 je u većine bolesnika s povišenjem transaminazama 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 (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

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).

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

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
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

Tablica 5: Povišenenja 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).

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

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 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, testova 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 priklještenja (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.

Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Eleksakaftor i tezakaftor korektori su CFTR-a koji se vežu na različita mjesta proteina CFTR i imaju aditivni učinak na olakšavanje stanične obrade i transporta CFTR-a, čime se povećava količina proteina CFTR koji se doprema do površine stanice u usporedbi s primjenom samo jedne ili druge molekule. Kad se ivakaftor primjenjuje s kombinacijom ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, postiže se kombinirani učinak koji se sastoji od veće količine i bolje funkcije CFTR-a na površini stanice, što

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

rezultira povećanom aktivnosti CFTR-a mjerenom na temelju prijenosa klorida posredovanog CFTR-om.

Test prijenosa klorida CFTR-om na stanicama štitnjače štakora (soja Fischer koje izražavaju mutirani CFTR

Prijenos klorida kojim je mutirani protein CFTR odgovorio na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor utvrđen je u elektrofiziološkim ispitivanjima u Ussingovoj komori na panelu staničnih linija štitnjače štakora soja Fischer (engl. *Fischer Rat Thyroid*, FRT) transfektiranih pojedinačnim mutacijama u genu *CFTR*. Kombinacija ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor povećala je prijenos klorida u stanicama štitnjače štakora soja Fischer koje su izražavale odabrane *CFTR* mutacije.

Prag odgovora CFTR-a u vidu prijenosa klorida *in vitro* određen je kao neto povećanje od najmanje 10% normale iznad početne vrijednosti, jer je prediktivan ili se logično očekuje da će se njime predvidjeti klinički odgovor. U pojedinačnim mutacijama, magnituda neto promjene iznad početne vrijednosti prijenosa klorida posredovanog CFTR-om *in vitro* nije u korelaciji s magnitudom kliničkog odgovora.

Na temelju *in vitro* podataka dobivenih za FRT stanice, vjerojatno je da će u cističnoj fibrozi prisutnost jedne *CFTR* mutacije koja može odgovoriti na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor rezultirati kliničkim odgovorom.

Tablica 6 sadrži popis *CFTR* mutacija koje mogu odgovoriti na liječenje kombinacijom ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor. *CFTR* mutacije navedene u tablici ne smiju se upotrijebiti umjesto dijagnoze cistične fibroze niti kao jedini odlučujući čimbenik u svrhu propisivanja lijeka.

Tablica 6: *CFRT* mutacije za koje je prema kliničkim podacima i/ili podacima *in vitro* ustanovljeno da mogu odgovoriti na liječenje kombinacijom ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

293A→G	E217G	H620Q	N900K	S50P
314del9	E264V	H939R	N1088D	S108F
546insCTA	E282D	H939R;H949L[‡]	N1195T	S158N
548insTAC	E292K	H954P	N1303I	S182R
711+3A→G[*]	E384K	H1054D	N1303K[*]	S308P
1140-1151dup	E403D	H1079P	P5L†	S341P
1336K	E474K	H1085P	P67L[*]	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A[*]	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R[*]
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G[*†]	E1433K	I336L	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I444S	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I497S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I502T	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I506L	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506V	Q98P	S912L

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

3791C/T	F312del	I506V;D1168G‡	Q98R	S912L;G1244V‡
3849+10kbC→T*†	F433L	I521S	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N‡	I530N	Q179K	S945L*†
3978G→C	F508del*	I556V	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W‡	I586V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I601F	Q237P	S977F;R1438W‡
A107G	F587I	I618N	Q359K;T360K‡	S1045Y
A120T	F587L	I618T	Q359R	S1118F
A141D	F693L(TTG)	I980K	Q372H	S1159F
A155P	F932S	I1023R	Q493L	S1159P
A234D	F1016S	I1139V	Q493R	S1188L
A234V	F1052V	I1203V	Q552P	S1251N
A238V	F1074L	I1234L	Q1012P	S1255P
A309D	F1078S	I1234V	Q1209P	T338I
A349V	F1099L	I1269N	Q1291H	T351I
A357T	F1107L	I1366N	Q1291R	T351S
A455E*†	G27E	I1366T	Q1313K	T351S;R851L‡
A455V	G27R	K162E	Q1352H	T388M
A457T	G126D	K464E	R31L	T465I
A462P	G178E	K464N	R74Q	T501A
A534E	G178R	K522E	R74Q;R297Q‡	T582S
A554E	G194R	K522Q	R74Q;V201M;D1270N‡	T908N
A566D	G194V	K951E	R74W	T990I
A872E	G213E	K1060T	R74W;D1270N‡	T1036N*
A1006E	G213E;R668C‡	L15P	R74W;R1070W;D1270N‡	T1057R
A1025D	G213V	L15P;L1253F‡	R74W;S945L‡	T1086A
A1067P	G226R	L32P	R74W;V201M‡	T1086I
A1067T	G239R	L88S	R74W;V201M;D1270N‡	T1246I
A1067V	G253R	L102R;F1016S‡	R74W;V201M;L997F‡	T1299I
A1081V	G314E	L137P	R75L	T1299K
A1087P	G314R	L159S	R75Q;L1065P‡	V11I
A1319E	G424S	L165S	R75Q;N1088D‡	V93D
A1374D	G437D	L167R	R75Q;S549N‡	V201M
A1466S	G461R	L206W*†	R117C†	V232A
C225R	G461V	L210P	R117C;G576A;R668C‡	V232D
C491R	G463V	L293P	R117G	V317A
C590Y	G480C	L327P	R117H*	V322M
C866Y	G480D	L333F	R117L	V392G
c.1367_1369dupTTG	G480S	L333H	R117L;L997F‡	V456A
D58H	G500D	L346P	R117P	V456F
D58V	G545R	L441P	R248K	V520I
D110E	G551A	L453S	R258G	V562I;A1006E‡
D110H	G551D*	L467F	R297Q	V562L
D110N	G551R	L558F	R334L	V591A
D192G	G551S	L619S	R334Q	V603F
D192N	G576A;R668C‡	L633P	R334W	V920L
D373N	G576A;S1359Y‡	L636P	R347H*	V920M

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

D426N	G622D	L927P	R347L	V1008D
D443Y	G622V	L967F;L1096R‡	R347P	V1010D
D443Y;G576A;R668C‡	G628A	L973F	R352Q	V1153E
D529G	G628R	L1011S	R352W	V1240G
D565G	G85E*†	L1065R	R516S	V1293G
D567N	G930E	L1077P*†	R553Q	V1293I
D579G	G970D	L1227S	R555G	V1415F
D614G	G970S	L1324P	R600S	W202C
D651H	G970V	L1335P	R709Q	W361R
D651N	G1047D	L1388P	R751L	W496R
D806G	G1047R	L1480P	R792G	W1098C
D924N	G1061R	M150K	R792Q	W1282G
D979A	G1069R	M150R	R810G	W1282R
D979V	G1123R	M152L	R851L	Y89C
D985H	G1173S	M152V	R933G	Y109H
D985Y	G1237V	M265R	R1048G	Y109N
D993A	G1244E	M348K	R1066C	Y122C
D993G	G1244R	M394L	R1066G	Y161C
D993Y	G1247R	M469V	R1066H*†	Y161D
D1152A	G1249E	M498I	R1070P	Y161S
D1152H*†	G1249R	M952I	R1070Q	Y301C
D1270N*	G1265V	M952T	R1070W	Y563N
D1270Y	G1298V	M961L	R1162Q	Y913S
D1312G	G1349D	M1101K*†	R1239S	Y919C
D1377H	G149R;G576A;R668C‡	M1137R	R1283G	Y1014C
D1445N	H139L	M1137V	R1283M	Y1032C
E56K	H139R	M1210K	R1283S	Y1032N
E60K	H146R	N186K	R1438W	Y1073C
E92K	H199Q	N187K	S13F	Y1092H
E116K	H199Y	N396Y	S13P	Y1381H
E116Q	H609L	N418S	S18I	
E193K	H620P		S18N	

Neki bolesnici s cističnom fibrozom imaju dvije rijetke ne-*F508del* mutacije gena *CFTR* koje nisu navedene u tablici 6. Uz pretpostavku da nemaju dvije mutacije klase I ("null") (mutacije za koje je poznato da ne proizvode protein CFTR) (vidjeti dio 4.1), ti bi bolesnici mogli odgovoriti na liječenje. U tim se slučajevima o primjeni ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor može razmisliti kada liječnik smatra da će moguće koristi biti veće od mogućeg rizika, a liječenje je potrebno provoditi pod pažljivim liječničkim nadzorom.

Pojedinačne dijagnoze cistične fibroze trebaju se temeljiti na dijagnostičkim smjernicama i kliničkoj prosudbi jer među bolesnicima s istim genotipom postoji znatna varijabilnost u fenotipu.

* Mutacije potkrijepljene kliničkim podacima.

† Mutacije potkrijepljene kliničkim podacima prikupljenim izvan kliničkih ispitivanja (*engl. Real-World data*) u ≥ 5 bolesnika.

‡ Kompleksne/složene mutacije kod kojih jedan alel gena *CFTR* ima višestruke mutacije; a one postoje neovisno o prisutnosti mutacija na drugom alelu.

Mutacije bez popratnog objašnjenja uključene su na temelju testa provedenog na stanicama štitnjače štakora soja Fischer u kojem pozitivan odgovor znači klinički odgovor.

Farmakodinamički učinci

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

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.

Ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom

U ispitivanju 661-106 (bolesnici homozigoti za mutaciju *F508del*), terapijska razlika između ivakaftora u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom i placeba u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka do 24. tjedna iznosila je -10,1 mmol/l (95% CI: -11,4; -8,8).

U ispitivanju 661-108 (bolesnici heterozigoti za mutaciju *F508del* i s drugom mutacijom povezanom s rezidualnom aktivnošću CFTR-a), terapijska razlika u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka do 8. tjedna iznosila je -9,5 mmol/l (95% CI: -11,7; -7,3) između tezakaftora/ivakaftora u kombinaciji s ivakaftorom i placeba, te -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7; -2,3) između ivakaftora i placeba.

U ispitivanju 661-115 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su bili homozigoti ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju povezanu s rezidualnom aktivnošću CFTR-a), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju unutar liječene skupine koja je primala tezakaftor/ivakaftor iznosila je od početka do 8. tjedna -12,3 mmol/l (95% CI: -15,3; -9,3).

Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

U ispitivanju 445-102 (bolesnici s mutacijom *F508del* na jednom alelu i mutacijom na drugom alelu koja ukazuje na to da ili nema proizvodnje proteina CFTR ili da protein CFTR ne transportira klorid i ne odgovara na ivakaftor i tezakaftor/ivakaftor (mutacija koja dovodi do minimalne funkcije) *in vitro*), terapijska razlika između ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora i placeba u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u odnosu na početnu vrijednost iznosila je do 24. tjedna -41,8 mmol/l (95% CI: -44,4; -39,3).

U ispitivanju 445-103 (bolesnici homozigoti za mutaciju *F508del*), terapijska razlika između ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora i tezakaftora/ivakaftora u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u odnosu na početnu vrijednost iznosila je u 4. tjednu -45,1 mmol/l (95% CI: -50,1; -40,1).

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

U ispitivanju 445-104 (bolesnici heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s defektom otvaranja kanala (engl. *gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR-a), terapijska razlika između ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora i kontrolne skupine (skupina koja je primala samo ivakaftor ili skupina koja je primala tezakaftor/ivakaftor u kombinaciji s ivakaftorom) u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u odnosu na početnu vrijednost iznosila je do 8. tjedna -23,1 mmol/l (95% CI: -26,1; -20,1).

U ispitivanju 445-106 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina, homozigoti za mutaciju *F508del* ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u odnosu na početnu vrijednost (n = 62) iznosila je do 24. tjedna (n = 60) -60,9 mmol/l (95% CI: -63,7; -58,2)*. Srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju u 12. tjednu (n = 59) u odnosu na početak ispitivanja iznosila je -58,6 mmol/l (95% CI: -61,1; -56,1).
* Neki ispitanici uključeni u analize nisu imali rezultate svih kontrolnih pregleda, osobito za one od 16. tjedna nadalje. Na mogućnost prikupljanja podataka u 24. tjednu utjecala je pandemija bolesti COVID-19. Pandemija je manje utjecala na prikupljanje podataka u 12. tjednu.

U ispitivanju 445-116 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju koja dovodi do minimalne funkcije), srednja vrijednost terapijske razlike za apsolutnu promjenu koncentracije klorida u znoju između skupine koja je primala ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor u kombinaciji s ivakaftorom i skupine koja je primala placebo, iznosila je do 24. tjedna u odnosu na početnu vrijednost -51,2 mmol/l (95% CI: -55,3; -47,1).

U ispitivanju 445-124 (bolesnici u dobi od 6 i više godina s odgovarajućom ne-*F508del* mutacijom u genu *CFTR* koja može odgovoriti na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna u usporedbi s placebom iznosila je -28,3 mmol/l (95% CI: -32,1; -24,5 mmol/l; $P < 0,0001$).

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 bilapropisana (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%

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

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 7.

Tablica 7: Učinak ivakaftora na druge mjere ishoda djelotvornosti u ispitivanjima 770-102 i 770-103

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

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

Mjere ishoda	Ispitivanje 770-102		Ispitivanje 770-103	
	Terapijska razlika[a] (95% CI)	**p-vrijednost**	**Terapijska razlika[a] (95% CI)**	**p-vrijednost**
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 CFQ-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.

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.

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

tjednu) prikazan je u tablici 8. 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 8: 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**
Svu 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 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

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

(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 *F508del* 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 9 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 9: 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 FEV1 od početne vrijednosti	
		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% (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).

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

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).

Ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ili s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Djelotvornost i sigurnost ivakaftora u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom u bolesnika s cističnom fibrozom u dobi od 12 i više godina procijenjene su u dva klinička ispitivanja; randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna, provedenom u 504 bolesnika koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* (ispitivanje 661-106); i randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom i ivakaftorom kontroliranom, ukriženom (engl. *crossover*) ispitivanju 3 vrste liječenja u 2 razdoblja u trajanju od 8 tjedana, provedenom u 244 bolesnika u dobi od 12 i više godina koji su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju povezanu s rezidualnom aktivnošću CFTR-a (ispitivanje 661-108). Dugoročna sigurnost i djelotvornost kombiniranog režima u obje populacije bolesnika procijenjene su također u otvorenom, dugotrajnom produžetku ispitivanja s prijelazom bolesnika (engl. *rollover*) u trajanju od 96 tjedana (ispitivanje 661-110). Za dodatne podatke vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tezakaftor/ivakaftor.

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

Djelotvornost i sigurnost primjene ivakaftora u kombiniranom režimu s tabletama ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor u bolesnika u dobi od 12 i više godina ispitivane su u tri randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja faze 3 kontrolirana placebom (bolesnici su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i imali su mutaciju s minimalnom funkcijom na drugom alelu, n = 403) i usporednim lijekom (bolesnici su bili homozigoti za mutaciju *F508del*, n = 107 ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i s mutacijom na drugom alelu s defektom otvaranja kanala (engl. *gating*) ili rezidualnom aktivnošću CFTR-a, n = 258), u trajanju od 24 (ispitivanje 445-102), 4 (ispitivanje 445-103) odnosno 8 tjedana (ispitivanje 445-104). Bolesnici iz svih ispitivanja bili su prikladni za uključenje u otvorene dugotrajne produžetke ispitivanja s prijelazom bolesnika (engl. *rollover*) (ispitivanje 445-105 ili 445-110).

Djelotvornost i sigurnost primjene ivakaftora u kombiniranom režimu s tabletama ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor u bolesnika u dobi od 6 i više godina bez mutacije *F508del*, ali s odgovarajućom *CFTR* mutacijom koja može odgovoriti na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, dokazane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (n = 307) i jednom opservacijskom retrospektivnom ispitivanju (CFD-016; n = 422) temeljenom na podacima o kliničkim ishodima prikupljenima izvan kliničkih ispitivanja (engl. *Real World*).

Za dodatne podatke vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

Pedijatrijska populacija

Ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom

Djelotvornost i sigurnost primjene u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost dobi 8,6 godina) procijenjene su u 8-tjednom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 (ispitivanje 661-115) u 67 bolesnika koji su bili randomizirani u omjeru 4:1 na ivakaftor u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ili u zaslijepljenu skupinu. Četrdeset i dva bolesnika bila su homozigoti za mutaciju *F508del* (F/F), a 12 heterozigoti za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju povezanu s rezidualnom aktivnošću CFTR-a (F/RF). Bolesnici su bili prikladni za uključenje u otvoreno ispitivanje s prijelazom bolesnika (engl. *rollover*) u trajanju od 96 tjedana (ispitivanje 661-116, dio A). Za dodatne podatke vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za tezakaftor/ivakaftor.

Ivakaftor u kombiniranom režimu s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Farmakokinetika i sigurnost primjene u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (n = 66) i u onih u dobi od 2 do manje od 6 godina (n = 75) koji imaju najmanje jednu mutaciju *F508del* procijenjene su u dva 24-tjedna otvorena ispitivanja (ispitivanje 445-106 i 445-116). Za dodatne podatke vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kalydeco za cističnu fibrozu u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika ivakaftora slična je u zdravih odraslih dobrovoljaca 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

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

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. Kad se primjenjivao istodobno s tezakaftorom i eleksakaftorom, povećanje AUC-a bilo je slično (približno 3 puta odnosno 2,5 do 4 puta). Stoga ivakaftor, kao monoterapiju ili u kombiniranom režimu s tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, treba primjenjivati s hranom koja sadrži masti. Medijan (raspon) t_{max} iznosi približno 4,0 (3,0; 6,0) sati u sitom stanju.

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, tezakaftoru i eleksakaftoru sukladan je učinku istodobne primjene slabog inhibitora CYP3A4, što nije klinički relevantno. Prilagodba doze ivakaftora, tezakaftora ili eleksakaftora 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 jesličan 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.

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

U ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadij B, od 7 do 9 bodova) nakon višestrukih doza ili tezakaftora i ivakaftora ili ivakaftora, tezakaftora i eleksakaftora tijekom 10 dana, AUC ivakaftora povećao se za približno 50%.

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

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.

Farmakokinetički parametri ivakaftora u kombinaciji s tezakaftorom u starijih bolesnika (u dobi od 65 do 72 godine) usporedivi su s 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 10.

Tablica 10: Srednja vrijednost (SD) izloženosti ivakaftoru po dobnim skupinama

Dobna skupina	Doza	$C_{min,\ ss}$ (µg/ml)	$AUC_{0\text{-}12h,\ ss}$ (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)†

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

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 to < 25 kg)	75 mg svakih 12 sati	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
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 od ≥ 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.

† Izloženost 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.

§ Izloženost 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 otkrivaju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih studija o farmakologiji sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenom potencijalu.

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

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

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

hipromeloza acetat sukcinat
natrijev laurilsulfat (E487)
silicificirana mikrokristalična celuloza (sastoji se od mikrokristalične celuloze i bezvodnog koloidnog silicijevog dioksida)
manitol (E421)
karmelozanatrij umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

polivinilni alkohol, djelomično hidroliziran (E1203)
kalcijev karbonat (E170)
makrogol 3350 (E1521)
talk (E553b)
indigo carmine aluminium lake (E132)
prah karnauba voska

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Aluminij/PVC//Aluminij blisteri ili prozirni PVC/PCTFE(Aclar)//Aluminij blisteri

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja:

Blisteri koji sadrže 28 i 56 filmom obloženih tableta.

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO

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

Galenika International Kft.
2040 Budaörs
Baross utca 165/3
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-487073824

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10.03.2026.
Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-

HALMED
10 - 03 - 2026
ODOBRENO