

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Kalydeco[®], 75 mg, film tablete
Kalydeco[®], 150 mg, film tablete

INN: ivakaftor

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kalydeco, 75 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 75 mg ivakaftora.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Jedna film tableta sadrži 83,6 mg laktoze, monohidrata.

Kalydeco, 150 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 150 mg ivakaftora.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Jedna film tableta sadrži 167,2 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Kalydeco, 75 mg, film tablete

Svetlo plave film tablete u obliku kapsule sa oznakom „V 75” odštampanom crnim mastilom na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani (12,7 mm × 6,8 mm kod modifikovanog oblika tablete).

Kalydeco, 150 mg, film tablete

Svetlo plave film tablete u obliku kapsule sa oznakom „V 150” odštampanom crnim mastilom na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani (16,5 mm × 8,4 mm kod modifikovanog oblika tablete).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kalydeco tablete su indikovane:

- Kao monoterapija za lečenje odraslih, adolescenata i dece uzrasta od 6 godina i starije i telesne mase od 25 kg ili više sa cističnom fibrozom (CF) koji u genu za transmembranski regulator

provodljivosti kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) imaju *R117H* CFTR mutaciju ili jednu od sledećih *gating* mutacija (klasa III) zbog koje dolazi do nepravilne regulacije kanala: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ili *S549R* (videti odeljke 4.4 i 5.1).

- U kombinovanom režimu sa tabletama tezakaftora/ivakaftora za lečenje odraslih, adolescenata i dece od 6 godina i starije sa cističnom fibrozom (CF) koji su homozigoti za mutaciju *F508del* ili koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* i imaju jednu od sledećih mutacija u CFTR genu: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* i *3849+10kbC→T*.
- U kombinovanom režimu sa tabletama ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora za lečenje odraslih, adolescenata i dece od 6 godina i starije sa cističnom fibrozom (CF), koji imaju najmanje jednu mutaciju koja nije klase I u CFTR genu (videti odeljke 4.2 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primene

Lek Kalydeco treba da propisuju samo lekari sa iskustvom u lečenju cistične fibroze. Ako je genotip pacijenta nepoznat, pre početka lečenja treba primeniti tačnu i validiranu metodu genotipizacije kako bi se potvrdilo prisustvo neke od navedenih mutacija CFTR gena (videti odeljak 4.1). Fazu poli-T varijante identifikovane mutacijom *R117H* treba odrediti u skladu sa lokalnim kliničkim preporukama.

Kalydeco u kombinaciji sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Postoji ograničen broj pacijenata koji nose mutacije koje nisu navedene u Tabeli 6, a koje mogu da reaguju na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor (IVA/TEZ/ELX). U ovim slučajevima, ivakaftor (IVA) u kombinaciji sa IVA/TEZ/ELX može da se uzme u obzir kada lekar smatra da potencijalne koristi nadmašuju potencijalne rizike i pod strogim medicinskim nadzorom. Ovo isključuje pacijente sa dve mutacije klase I (nulte) (mutacije za koje se zna da ne proizvode CFTR protein), jer se ne očekuje da će reagovati na terapiju modulatorima (videti odeljke 4.1, 4.4 i 5.1).

Doziranje

Kod odraslih, adolescenata i dece uzrasta 6 godina i starije treba da se primenjuju doze u skladu sa Tabelom 1.

Tabela 1: Preporuke za doziranje

Uzrast/telesna masa	Ujutru	Uveče
Ivakaftor kao monoterapija		
6 godina i stariji, ≥25 kg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
Ivakaftor u kombinaciji sa tezakaftorom/ivakaftorom		
6 godina do <12 godina, <30 kg	Jedna tableta tezakaftora od 50 mg/ivakaftora od 75 mg	Jedna tableta ivakaftora od 75 mg
6 godina do <12 godina, ≥30 kg	Jedna tableta tezakaftora od 100 mg/ivakaftora od 150 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
12 godina i stariji	Jedna tableta tezakaftora od 100 mg/ivakaftora od 150 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
Ivakaftor u kombinaciji sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom		
6 godina do <12 godina, <30 kg	Dve tablete ivakaftora od 37,5 mg/tezakaftora od 25 mg/eleksakaftora od 50 mg	Jedna tableta ivakaftora od 75 mg
6 godina do <12 godina, ≥30 kg	Dve tablete ivakaftora od 75 mg/tezakaftora od 50 mg/eleksakaftora od 100 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg
12 godina i stariji	Dve tablete ivakaftora od 75 mg/tezakaftora od 50 mg/eleksakaftora od 100 mg	Jedna tableta ivakaftora od 150 mg

Jutarnju i večernju dozu treba uzeti u razmaku od približno 12 sati, sa hranom koja sadrži masti (videti: „Način primene“).

Propuštena doza

Ako je prošlo 6 sati ili manje od propuštene jutarnje ili večernje doze, pacijentu treba savetovati da je uzme što je pre moguće, a zatim uzme sledeću dozu po uobičajnom rasporedu. Ako je prošlo više od 6 sati od vremena kada se doza obično uzima, pacijentu treba savetovati da sačeka do sledeće doze po rasporedu.

Pacijente koji primaju lek Kalydeco u kombinovanom režimu treba savetovati da ne uzimaju više od jedne doze jednog ili drugog leka u isto vreme.

Istovremena upotreba inhibitora CYP3A

Tokom istovremene primene sa umerenim ili snažnim inhibitorima CYP3A, dozu ivakaftora treba prilagoditi kako je detaljno navedeno u Tabeli 2. Intervali doziranja treba da se menjaju u skladu sa kliničkim odgovorom i podnošljivošću (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Tabela 2: Preporuke za doziranje kod istovremene primene sa umerenim ili snažnim inhibitorima CYP3A

Uzrast/telesna masa	Umereni inhibitori CYP3A	Snažni inhibitori CYP3A
Ivakaftor kao monoterapija		
6 godina i stariji, ≥25 kg	Jedna jutarnja tableta ivakaftora od 150 mg jedanput dnevno. Bez večernje doze ivakaftora.	Jedna jutarnja tableta ivakaftora od 150 mg dva puta nedeljno, sa razmakom od približno 3 do 4 dana.

Uzrast/telesna masa	Umereni inhibitori CYP3A	Snažni inhibitori CYP3A
		Bez večernje doze ivakaftora.
Ivakaftor u kombinovanom režimu sa tezakaftorom/ivakaftorom		
6 godina do <12 godina, <30 kg	Naizmenično menjati svakog dana: <ul style="list-style-type: none"> - jedna jutarnja tableta tezakaftora od 50 mg / ivakaftora od 75 mg prvog dana - jedna jutarnja tableta ivakaftora od 75 mg sledećeg dana. <p>Bez večernje doze ivakaftora.</p>	Jedna jutarnja tableta tezakaftora od 50 mg / ivakaftora od 75 mg dva puta nedeljno, sa razmakom od približno 3 do 4 dana. Bez večernje doze ivakaftora.
6 godina do <12 godina, ≥30 kg	Naizmenično menjati svakog dana: <ul style="list-style-type: none"> - jedna jutarnja tableta tezakaftora od 100 mg / ivakaftora od 150 mg jedanput dnevno prvog dana - jedna jutarnja tableta ivakaftora od 150 mg sledećeg dana. <p>Bez večernje doze ivakaftora.</p>	Jedna jutarnja tableta tezakaftora od 100 mg / ivakaftora od 150 mg dva puta nedeljno, sa razmakom od približno 3 do 4 dana. Bez večernje doze ivakaftora.
12 godina i stariji	Naizmenično menjati svakog dana: <ul style="list-style-type: none"> - jedna jutarnja tableta tezakaftora od 100 mg / ivakaftora od 150 mg prvog dana - jedna jutarnja tableta ivakaftora od 150 mg sledećeg dana <p>Bez večernje doze ivakaftora.</p>	Jedna jutarnja tableta tezakaftora od 100 mg / ivakaftora od 150 mg dva puta nedeljno, sa razmakom od približno 3 do 4 dana. Bez večernje doze ivakaftora.
Ivakaftor u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom		
6 godina do <12 godina, <30 kg	Naizmenično menjati svakog dana: <ul style="list-style-type: none"> - dve jutarnje tablete ivakaftora od 37,5 mg / tezakaftora od 25 mg / eleksakaftora od 50 mg prvog dana - jedna jutarnja tableta ivakaftora od 75 mg sledećeg dana <p>Bez večernje doze ivakaftora.</p>	Dve jutarnje tablete ivakaftora od 37,5 mg / tezakaftora od 25 mg / eleksakaftora od 50 mg dva puta nedeljno, sa razmakom od približno 3 do 4 dana. Bez večernje doze ivakaftora.
6 godina do <12 godina, ≥30 kg	Naizmenično menjati svakog dana: <ul style="list-style-type: none"> - dve jutarnje tablete ivakaftora od 75 mg / tezakaftora od 50 mg / ivakaftora od 100 mg prvog dana - jedna jutarnja tableta ivakaftora od 150 mg sledećeg dana <p>Bez večernje doze ivakaftora.</p>	Dve jutarnje tablete ivakaftora od 75 mg / tezakaftora od 50 mg / eleksakaftora od 100 mg dva puta nedeljno, sa razmakom od približno 3 do 4 dana. Bez večernje doze ivakaftora.

Uzrast/telesna masa	Umereni inhibitori CYP3A	Snažni inhibitori CYP3A
12 godina i stariji	Naizmenično menjati svakog dana: - dve jutarnje tablete ivakaftora od 75 mg / tezakaftora od 50 mg / eleksakaftora od 100 mg prvog dana - jedna jutarnja tableta ivakaftora od 150 mg sledećeg dana Bez večernje doze ivakaftora.	Dve jutarnje tablete ivakaftora od 75 mg / tezakaftora od 50 mg / eleksakaftora od 100 mg dva puta nedeljno, sa razmakom od približno 3 do 4 dana. Bez večernje doze ivakaftora.

Posebne populacije

Starija populacija

Dostupni su veoma ograničeni podaci za starije pacijente koji se leče ivakaftorom (koji se primenjuje kao monoterapija ili u kombinovanom režimu). Nije potrebno prilagođavanje doze specifično za ovu populaciju pacijenata (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirensom kreatinina manjim ili jednakim 30 mL/min) ili terminalnom bubrežnom bolešću (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa A).

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa B) ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C), dozu ivakaftora treba prilagoditi kako je detaljno navedeno u Tabeli 3 (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Tabela 3: Preporuke za doziranje za pacijente sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre

Uzrast/telesna masa	Umereno (Child-Pugh klasa B)	Teško (Child-Pugh klasa C)
Ivakaftor kao monoterapija		
6 godina i stariji, ≥25 kg	Jedna jutarnja tableta ivakaftora od 150 mg jedanput dnevno. Bez večernje doze ivakaftora.	Upotreba se ne preporučuje , osim ako se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se koristi, jedna jutarnja tableta ivakaftora od 150 mg svakog drugog dana ili ređe u skladu sa kliničkim odgovorom i podnošljivošću. Bez večernje doze ivakaftora.

Uzrast/ telesna masa	Umereno (Child-Pugh klasa B)	Teško (Child-Pugh klasa C)
Ivakaftor u kombinovanom režimu sa tezakaftorom/ivakaftorom		
6 godina do <12 godina, <30 kg	Jedna jutarnja tableta tezakaftora od 50 mg / ivakaftora od 75 mg jedanput dnevno. Bez večernje doze ivakaftora.	Upotreba se ne preporučuje , osim ako se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se koristi, jedna jutarnja tableta tezakaftora od 50 mg / ivakaftora od 75 mg jedanput dnevno ili ređe u skladu sa kliničkim odgovorom i podnošljivošću. Bez večernje doze ivakaftora.
6 godina do <12 godina, ≥30 kg	Jedna jutarnja tableta tezakaftora od 100 mg / ivakaftora od 150 mg jedanput dnevno. Bez večernje doze ivakaftora.	Upotreba se ne preporučuje , osim ako se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se koristi, jedna jutarnja tableta tezakaftora od 100 mg / ivakaftora od 150 mg jedanput dnevno ili ređe u skladu sa kliničkim odgovorom i podnošljivošću. Bez večernje doze ivakaftora.
12 godina i stariji	Jedna jutarnja tableta tezakaftora od 100 mg / ivakaftora od 150 mg jedanput dnevno. Bez večernje doze ivakaftora.	Upotreba se ne preporučuje , osim ako se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se koristi, jedna jutarnja tableta tezakaftora od 100 mg / ivakaftora od 150 mg jedanput dnevno ili ređe u skladu sa kliničkim odgovorom i podnošljivošću. Bez večernje doze ivakaftora.
Ivakaftor u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom		
6 godina do <12 godina, <30 kg	Upotreba se ne preporučuje , osim kada se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se koristi, doza treba da bude prilagođena na sledeći način: <ul style="list-style-type: none"> • 1. dan: dve tablete ivakaftora od 37,5 mg/tezakaftora od 25 mg/eleksakaftora od 50 mg ujutru • 2. dan: jedna tableta ivakaftora od 37,5 mg/tezakaftora od 25 mg/eleksakaftora od 50 mg ujutru Nakon toga, nastaviti sa doziranjem za 1. dan i 2. dan naizmenično. Bez večernje doze ivakaftora.	Ne treba koristiti.

Uzrast/ telesna masa	Umereno (Child-Pugh klasa B)	Teško (Child-Pugh klasa C)
6 godina do <12 godina, ≥30 kg	<p>Upotreba se ne preporučuje, osim kada se očekuje da koristi prevaziđu rizike.</p> <p>Ako se koristi, doza treba da bude prilagođena na sledeći način:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. dan: dve tablete ivakaftora od 75 mg/tezakaftora od 50 mg/eleksakaftora od 100 mg ujutru • 2. dan: jedna tableta ivakaftora od 75 mg/tezakaftora od 50 mg/eleksakaftora od 100 mg ujutru <p>Nakon toga, nastaviti sa doziranjem za 1. dan i 2. dan naizmenično.</p> <p>Bez večernje doze ivakaftora.</p>	Ne treba koristiti.
12 godina i stariji	<p>Upotreba se ne preporučuje, osim kada se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike.</p> <p>Ako se koristi, doza treba da bude prilagođena na sledeći način:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. dan: dve tablete ivakaftora od 75 mg/tezakaftora od 50 mg/eleksakaftora od 100 mg ujutru • 2. dan: jedna tableta ivakaftora od 75 mg/tezakaftora od 50 mg/eleksakaftora od 100 mg ujutru <p>Nakon toga, nastaviti sa doziranjem za 1. dan i 2. dan naizmenično.</p> <p>Bez večernje doze ivakaftora.</p>	Ne treba koristiti.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost ivakaftora kao monoterapije nisu utvrđene kod dece mlađe od 1 meseca ili kod dece mlađe od 6 meseci koja su rođena prevremeno (manje od 37 nedelja gestacijske starosti), niti u kombinaciji sa tezakaftorom/ivakaftorom kod dece mlađe od 6 godina ili u kombinaciji sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom kod dece mlađe od 2 godine. Nema dostupnih podataka.

Dostupni su ograničeni podaci za pacijente mlađe od 6 godina sa *R117H* mutacijom u *CFTR* genu. Dostupni podaci kod pacijenata od 6 godina i starijih opisani su u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Pacijentima treba objasniti da tablete progutaju cele. Tablete ne treba žvakati, mrviti, ni lomiti pre gutanja, zato što trenutno nema dostupnih kliničkih podataka koji idu u prilog drugim načinima primene.

Ivakaftor treba uzimati sa hranom koja sadrži masti.

Tokom terapije treba izbegavati hranu i piće koje sadrži grejpfрут (videti odeljak 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U studije 770-102, 770-103, 770-111 i 770-110 bili su uključeni samo pacijenti sa CF koji su imali *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* *gating* mutaciju (klasa III), *G970R* ili *R117H* mutaciju na najmanje jednom alelu gena *CFTR* (videti odeljak 5.1).

U studiju 770-111 su bila uključena četiri pacijenta sa *G970R* mutacijom. Kod tri od četiri pacijenta promena rezultata testa koncentracije hlorida u znoju bila je <5 mmol/L i ova grupa nije pokazala klinički značajno poboljšanje FEV₁ posle 8 nedelja lečenja. Klinička efikasnost kod pacijenata sa *G970R* mutacijom *CFTR* gena nije mogla biti utvrđena (videti odeljak 5.1).

Rezultati efikasnosti iz studije faze 2 kod pacijenata sa CF koji su homozigoti za mutaciju *F508del* u *CFTR* genu nisu pokazali statistički značajnu razliku u FEV₁ tokom 16 nedelja lečenja ivakaftorom u poređenju sa placebo (videti odeljak 5.1). Zbog toga se ne preporučuje upotreba ivakaftora kao monoterapije kod ovih pacijenata.

Manje dokaza o pozitivnom efektu ivakaftora je pokazano za pacijente sa mutacijom *R117H-7T* povezanom sa manje teškim oblikom bolesti u studiji 770-110 (videti odeljak 5.1).

Ivakaftor u kombinovanom režimu sa tezakaftorom/ivakaftorom ne treba da se propisuje pacijentima sa CF koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* i imaju drugu *CFTR* mutaciju koja nije navedena u odeljku 4.1.

Povećane vrednosti transaminaze i oštećenje jetre

Kod pacijenata sa cirozom i portnom hipertenzijom, zabeležena je insuficijencija jetre dok su primali ivakaftor u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, koja je dovela do transplantacije. Ovaj lek treba koristiti oprezno kod pacijenata sa već postojećim uznapredovalim oboljenjem jetre (npr. ciroza, portna hipertenzija) i samo ako se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike. Ako se koriste kod ovih pacijenata, treba ih pažljivo pratiti nakon početka lečenja (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2).

Umereno povećanje vrednosti transaminaza (alanin transaminaze [ALT] ili aspartat transaminaze [AST]) je uobičajeno kod osoba sa CF. Povećane vrednosti transaminaza primećene su kod nekih pacijenata lečenih ivakaftorom kao monoterapijom i u kombinovanim režimima sa tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. Kod pacijenata koji uzimaju ivakaftor u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, ova povećanja su

ponekad povezana sa istovremenim povećanjem vrednosti ukupnog bilirubina. Zbog toga se preporučuje procena vrednosti koncentracije transaminaza (ALT i AST) i ukupnog bilirubina za sve pacijente pre započinjanja uzimanja ivakaftora, svaka 3 meseca tokom prve godine lečenja i jednom godišnje nakon toga. Za sve pacijente sa istorijom bolesti jetre ili povećanjem vrednosti transaminaza, treba razmotriti češće praćenje testova funkcije jetre. U slučaju značajnog povećanja vrednosti transaminaza (npr. kod pacijenata sa ALT ili AST $>5 \times$ gornje granice normalnog opsega (engl. *upper limit of normal*, ULN), ili ALT ili AST $>3 \times$ ULN sa bilirubinom $>2 \times$ ULN), doziranje treba prekinuti i pažljivo pratiti laboratorijske testove dok se ovi poremećaji ne povuku. Nakon regresije povećanja vrednosti transaminaza, treba razmotriti koristi i rizike nastavka lečenja (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Upotreba ivakaftora, bilo kao monoterapija ili u kombinovanom režimu sa tezakaftorom/ivakaftorom, ne preporučuje se kod pacijenata koji imaju 6 ili više godina, sa teškim oštećenjem funkcije jetre, osim ako se očekuje da će korist biti veća od rizika. Ove pacijente ne treba lečiti ivakaftorom u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom (videti Tabelu 3 u odeljku 4.2 i odeljke 4.8 i 5.2).

Za pacijente koji imaju 6 ili više godina sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, ne preporučuje se upotreba ivakaftora u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. O lečenju treba razmišljati samo kada postoji jasna medicinska potreba i kada se očekuje da će korist biti veća od rizika. Ako se koristi, treba ga koristiti sa oprezom, u smanjenoj dozi (videti Tabelu 3 i odeljke 4.8 i 5.2).

Depresija

Depresija (uključujući suicidalne misli i pokušaj samoubistva) je prijavljivana kod pacijenata dok su primali ivakaftor, uglavnom u kombinovanom režimu sa tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i ona se obično javljala u roku od tri meseca od početka lečenja i kod pacijenata sa istorijom psihijatrijskih poremećaja. U nekim slučajevima je prijavljivano poboljšanje simptoma nakon smanjenja doze ili prekida terapije. Pacijente (i negovatelje) treba upozoriti na potrebu da prate depresivno raspoloženje, misli o samoubistvu ili neobične promene u ponašanju i da odmah potraže savet lekara ako se ovi simptomi pojave.

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se oprez pri korišćenju ivakaftora kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili terminalnom bubrežnom bolešću (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Mutacije koje verovatno neće reagovati na terapiju modulatorima

Ne očekuje se da će pacijenti sa genotipom koji se sastoji od dve *CFTR* mutacije za koje se zna da ne proizvode *CFTR* protein (tj. dve mutacije klase I) reagovati na terapiju modulatorima *CFTR*.

Kliničke studije koje upoređuju ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor sa tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom

Nije sprovedena klinička studija koja bi direktno uporedila ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor sa tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom kod pacijenata koji nemaju *F508del* varijante.

Pacijenti nakon transplantacije organa

Ivakaftor nije proučavan kod pacijenata sa CF koji su bili podvrgnuti transplantaciji organa. Zbog toga se ne preporučuje upotreba kod pacijenata sa transplantiranim organima. Videti odeljak 4.5 za interakcije sa ciklosporinom ili takrolimusom.

Osip

Incidenca pojave osipa sa ivakaftorom u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom bila je veća kod žena nego kod muškaraca, posebno kod žena koje su uzimale hormonske kontraceptive. Ne može se isključiti uloga hormonskih kontraceptiva u nastanku osipa. Za pacijente koji uzimaju hormonske kontraceptive kod kojih se razvije osip, treba razmotriti prekid terapije ivakaftorom u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i hormonskim kontraceptivima. Nakon povlačenja osipa, treba razmotriti da li je nastavak terapije ivakaftorom u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom bez hormonskih kontraceptiva primeren. Ako se osip ne ponovi, može se razmotriti nastavak uzimanja hormonskih kontraceptiva (videti odeljak 4.8).

Interakcije sa lekovima

Induktori CYP3A

Izloženost ivakaftoru je značajno smanjena istovremenom upotrebom induktora CYP3A, što može dovesti do gubitka efikasnosti ivakaftora; stoga se ne preporučuje istovremena primena ivakaftora sa snažnim induktorima CYP3A (videti odeljak 4.5).

Inhibitori CYP3A

Izloženost ivakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru se povećava kada se istovremeno primenjuju sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A. Doza ivakaftora mora da se prilagodi kada se koristi istovremeno sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A (videti Tabelu 2 u odeljku 4.2 i odeljak 4.5).

Pedijatrijska populacija

Prijavljeni su slučajevi nekongenitalnih zamućenja sočiva/katarakte bez uticaja na vid kod pedijatrijskih pacijenata lečenih ivakaftorom i režimima koji sadrže ivakaftor. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni i drugi faktori rizika (kao što su upotreba kortikosteroida i izloženost zračenju), ne može se isključiti mogući rizik koji se može pripisati lečenju ivakaftorom. Kod pedijatrijskih pacijenata koji započinju lečenje ivakaftorom preporučuju se početni i kontrolni oftalmološki pregledi (videti odeljak 5.3).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Laktoza

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek. *Natrijum*

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma”.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ivakaftor je supstrat CYP3A4 i CYP3A5. On je slab inhibitor CYP3A i P-glikoproteina (P-gp) i potencijalni inhibitor CYP2C9. *In vitro* studijama pokazano je da ivakaftor nije supstrat za P-gp.

Lekovi koji utiču na farmakokinetiku ivakaftora

Induktori CYP3A

Istovremena primena ivakaftora sa rifampicinom, snažnim induktorom CYP3A, smanjila je izloženost ivakaftoru (PIK) za 89% i smanjila hidroksimetil ivakaftor (M1) u manjoj meri nego ivakaftor. Istovremena primena ivakaftora sa snažnim induktorima CYP3A, kao što su rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i kantarion (*Hypericum perforatum*) se ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Ne preporučuje se prilagođavanje doze kada se ivakaftor koristi sa umerenim ili slabim induktorima CYP3A.

Inhibitori CYP3A

Ivakaftor je osetljiv supstrat CYP3A. Istovremena primena sa ketokonazolom, snažnim inhibitorom CYP3A, povećala je izloženost ivakaftoru (mereno kao površina ispod krive [PIK]) za 8,5 puta i povećala M1 u manjoj meri nego ivakaftor. Smanjenje doze ivakaftora preporučuje se kod istovremene primene sa snažnim inhibitorima CYP3A, kao što su ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin i klaritromicin (videti Tabelu 2 u odeljku 4.2 i odeljak 4.4).

Istovremena primena sa flukonazolom, umerenim inhibitorom CYP3A, povećala je izloženost ivakaftoru za 3 puta i povećala M1 u manjoj meri nego ivakaftor. Smanjenje doze ivakaftora preporučuje se kod pacijenata koji istovremeno uzimaju umerene inhibitore CYP3A, kao što su flukonazol, eritromicin i verapamil (videti Tabelu 2 u odeljku 4.2 i odeljak 4.4).

Istovremena primena ivakaftora sa sokom od grejpfruta, koji sadrži jednu ili više komponenti koje umereno inhibiraju CYP3A, može povećati izloženost ivakaftoru. Treba izbegavati hranu ili pića koja sadrže grejpfрут tokom lečenja ivakaftorom (videti odeljak 4.2).

Potencijal za interakciju ivakaftora sa transporterima

In vitro studijama je pokazano da ivakaftor nije supstrat za OATP1B1 ili OATP1B3. Ivakaftor i njegovi metaboliti su supstrati BCRP *in vitro*. Zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male verovatnoće da će se izlučiti neizmenjen, ne očekuje se da će istovremena primena BCRP inhibitora izmeniti izloženost ivakaftoru i M1-IVA, dok se za bilo kakve potencijalne promene u izloženosti M6-IVA ne očekuje da budu klinički relevantne.

Ciprofloksacin

Istovremena primena ciprofloksacina sa ivakaftorom nije uticala na izloženost ivakaftoru. Nije potrebno prilagođavanje doze kada se ivakaftor istovremeno primenjuje sa ciprofloksacinom.

Lekovi na koje utiče ivakaftor

Primena ivakaftora može povećati sistemska izloženost lekovima koji su osetljivi supstrati CYP2C9, i/ili P-gp, i/ili CYP3A, što može povećati ili produžiti njihov terapijski efekat i neželjene reakcije.

Supstrati CYP2C9

Ivakaftor može inhibirati CYP2C9. Zbog toga se preporučuje praćenje internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) tokom istovremene primene varfarina sa ivakaftorom. Ostali lekovi za koje može biti povećana izloženost uključuju glimepirid i glipizid; ove lekove treba koristiti sa oprezom.

Digoksin i drugi supstrati P-gp

Istovremena primena sa digoksinom, osetljivim supstratom P-gp, povećala je izloženost digoksinu za 1,3 puta, što je u skladu sa slabom inhibicijom P-gp od strane ivakaftora. Primena ivakaftora može povećati sistemsku izloženost lekovima koji su osetljivi supstrati P-gp, što može povećati ili produžiti njihov terapijski efekat i neželjene reakcije. Kada se koristi istovremeno sa digoksinom ili drugim supstratima P-gp sa uskim terapijskim indeksom, kao što su ciklosporin, everolimus, sirolimus ili takrolimus, treba biti oprezan i koristiti odgovarajuće praćenje.

Supstrati CYP3A

Istovremena primena sa (oralnim) midazolamom, osetljivim supstratom CYP3A, povećala je izloženost midazolamu 1,5 puta, u skladu sa slabom inhibicijom CYP3A od strane ivakaftora. Nije potrebno prilagođavanje doze supstrata CYP3A, kao što su midazolam, alprazolam, diazepam ili triazolam, kada se primenjuju istovremeno sa ivakaftorom.

Hormonski kontraceptivi

Ivakaftor je proučavan sa oralnim kontraceptivima estrogena/progesterona i utvrđeno je da nema značajnog uticaja na izloženost oralnim kontraceptivima. Zato nije potrebno prilagođavanje doze oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije bile su obavljene samo na odraslima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni ivakaftora kod trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan uticaj na reprodukciju (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, preporučuje se izbegavanje primene ivakaftora tokom trudnoće.

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se ivakaftor izlučuje u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/odojče. Mora se doneti odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/uzdrži od terapije ivakaftorom uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju ivakaftora na plodnost kod ljudi. Ivakaftor je imao uticaj na plodnost kod pacova (videti odeljak 5.3).

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ivakaftor ima mali uticaj na psihofizičke sposobnosti pri upravljanju vozilima i rukovanju mašinama. Ivakaftor može izazvati vrtoglavicu (videti odeljak 4.8) i zato se pacijentima koji imaju vrtoglavicu savetuje da ne upravljaju vozilima i da ne rukuju mašinama dok se simptomi ne povuku.

4.8 Neželjena dejstva

Pregled bezbednosnog profila

Najčešća neželjena dejstva kod pacijenata uzrasta 6 godina i starijih koji su primali ivakaftor su glavobolja (23,9%), bol u orofarinksu (22,0%), infekcija gornjih disajnih puteva (22,0%), kongestija nosa (20,2%), bol u abdomenu (15,6%), nazofaringitis (14,7%), dijareja (12,8%), vrtoglavica (9,2%), osip (12,8%) i bakterije u sputumu (12,8%). Povećane vrednosti transaminaze su se javile kod 12,8% pacijenata lečenih ivakaftorom u odnosu na 11,5% pacijenata koji su primali placebo.

Kod pacijenata uzrasta od 2 do manje od 6 godina najčešće neželjene reakcije bile su kongestija nosa (26,5%), infekcija gornjih disajnih puteva (23,5%), povećanje vrednosti transaminaza (14,7%), osip (11,8%) i bakterije u sputumu (11,8%).

Ozbiljne neželjene reakcije uključivale su bol u abdomenu (0,9%) i povećanje vrednosti transaminaza (1,8%) kod pacijenata koji su primali ivakaftor, dok su ozbiljne neželjene reakcije u vidu osipa prijavljene kod 1,5% pacijenata starosti 12 godina i starijih lečenih kombinovanim režimom ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 4 odražava neželjene reakcije uočene sa monoterapijom ivakaftorom u kliničkim ispitivanjima (placebom kontrolisane i nekontrolisane studije) u kojima je dužina izloženosti ivakaftoru bila od 16 nedelja do 144 nedelje. Dodatne neželjene reakcije primećene sa ivakaftorom u kombinovanom režimu sa tezakaftorom/ivakaftorom i/ili u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom takođe su date u Tabeli 4. Učestalost neželjenih reakcija je definisana na sledeći način: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 4: Neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjih disajnih puteva	Veoma često
	Nazofaringitis	Veoma često
	Influenca [†]	Često
	Rinitis	Često
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija [†]	Često
Psihijatrijski poremećaji	Depresija	Učestalost nije poznata
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Veoma često
	Vrtoglavica	Veoma često
Poremećaji uha i labirinta	Bol u uhu	Često
	Nelagodnost u uhu	Često
	Tinitus	Često
	Hiperemija bubne opne	Često
	Vestibularni poremećaj	Često
	Kongestija uha	Povremeno
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Orofaringealni bol	Veoma često
	Kongestija nosa	Veoma često
	Poremećaj disanja [†]	Često
	Rinoreja [†]	Često
	Kongestija sinusa	Često
	Eritem farinksa	Često
	Sviranje u grudima [†]	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu	Veoma često
	Dijareja	Veoma često
	Bol u gornjem delu abdomena [†]	Često
	Flatulencija [†]	Često
	Mučnina [*]	Često
Hepatobilijarni poremećaji	Povećane vrednosti transaminaza	Veoma često
	Povećana vrednost alanin aminotransferaza [†]	Veoma često
	Povećana vrednost aspartat aminotransferaza [†]	Često
	Oštećenje jetre [^]	Učestalost nije poznata
	Povećana vrednost ukupnog bilirubina [^]	Učestalost nije poznata
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Veoma često
	Akne [†]	Često
	Pruritus [†]	Često
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Čvorić u dojci	Često
	Zapaljenje dojke	Povremeno
	Ginekomastija	Povremeno
	Poremećaj bradavice	Povremeno
	Bol u bradavici	Povremeno

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost
Ispitivanja	Bakterije u sputumu	Veoma često
	Povećana vrednost kreatin fosfokinaza u krvi [†]	Često
	Povišen krvni pritisak [†]	Povremeno

* Neželjena reakcija i učestalost prijavljena u kliničkim studijama sa ivakaftorom u kombinaciji sa tezakaftorom/ivakaftorom.

[†] Neželjena reakcija i učestalost prijavljena u kliničkim studijama sa ivakaftorom u kombinaciji sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom.

[^] Oštećenje jetre (povećanje vrednosti ALT i AST i ukupnog bilirubina) prijavljeno iz postmarketinških podataka sa ivakaftorom u kombinaciji sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. Ovo je takođe uključivalo insuficijenciju jetre koja je dovela do transplantacije kod pacijenta sa već postojećom cirozom i portnom hipertenzijom. Učestalost se ne može proceniti iz dostupnih podataka.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Povećane vrednosti transaminaza

Tokom 48-nedeljnih placebo kontrolisanih studija 770-102 i 770-103 ivakaftora kao monoterapije kod pacijenata uzrasta 6 godina i starijih, incidenca maksimalne vrednosti transaminaze (ALT ili AST) >8 , >5 ili $>3 \times$ ULN bila je 3,7%, 3,7% i 8,3% kod pacijenata koji su lečeni ivakaftorom i 1,0%, 1,9% i 8,7% kod pacijenata koji su primali placebo, respektivno. Dva pacijenta, jedan na placebo i jedan na ivakaftoru, trajno su prekinuli terapiju zbog povećanih vrednosti transaminaza, svaki sa $>8 \times$ ULN. Nijedan pacijent lečen ivakaftorom nije imao povećanje vrednosti transaminaza $>3 \times$ ULN povezano sa povećanim vrednostima ukupnog bilirubina $>1,5 \times$ ULN. Kod pacijenata koji su lečeni ivakaftorom, većina porasta transaminaza do $5 \times$ ULN se povukla bez prekida terapije. Doziranje ivakaftora je prekinuto kod većine pacijenata sa povećanjem vrednosti transaminaza $>5 \times$ ULN. U svim slučajevima kada je doziranje prekinuto zbog povećanih vrednosti transaminaza i nakon toga nastavljeno, doziranje ivakaftora je moglo da se uspešno nastavi (videti odeljak 4.4).

Tokom placebo kontrolisanih studija faze 3 (do 24 nedelje) tezakaftora/ivakaftora, incidenca maksimalnih vrednosti transaminaza (ALT ili AST) >8 , >5 ili $>3 \times$ ULN je bila 0,2%, 1,0% i 3,4% kod pacijenata koji su primali tezakaftor/ivakaftor, a 0,4%, 1,0% i 3,4% kod pacijenata koji su primali placebo. Jedan pacijent (0,2%) na terapiji i 2 pacijenta (0,4%) na placebo trajno su prekinuli terapiju zbog povećanih vrednosti transaminaza. Nijedan pacijent lečen tezakaftorom/ivakaftorom nije imao povećanje vrednosti transaminaze $>3 \times$ ULN povezano sa povećanim vrednostima ukupnog bilirubina $>2 \times$ ULN.

Tokom 24-nedeljne, placebo kontrolisane studije faze 3 sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, ove brojke su bile 1,5%, 2,5% i 7,9% kod pacijenata lečenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 1,0%, 1,5% i 5,5% kod pacijenata koji su primali placebo. Incidenca neželjenih reakcija povećanja vrednosti transaminaza bila je 10,9% kod ivakaftora u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 4,0% kod pacijenata koji su primali placebo. Prijavljeni su postmarketinški slučajevi prekida terapije zbog povećanih vrednosti transaminaza (videti odeljak 4.4).

Osip

U studiji 445-102, učestalost osipa (npr. osip, svrabljivi osip) bila je 10,9% kod pacijenata lečenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 6,5% kod pacijenata koji su lečeni placebo. Osip je, generalno, bio blage do umerene težine. Učestalost osipa prema polu pacijenata bila je 5,8% kod muškaraca i 16,3% kod žena lečenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 4,8% kod muškaraca i 8,3% kod žena lečenih placebo. Kod pacijenata lečenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom,

učestalost osipa bila je 20,5% kod žena koje uzimaju hormonske kontraceptive i 13,6% kod žena koje nisu uzimale hormonske kontraceptive (videti odeljak 4.4).

Povećana vrednost kreatin fosfokinaze

U studiji 445-102, učestalost maksimalne vrednosti kreatin fosfokinaze $> 5 \times \text{ULN}$ bila je 10,4% kod pacijenata lečenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom i 5,0% kod pacijenata lečenih placebo. Primećena povećanja vrednosti kreatin fosfokinaze bila su uglavnom prolazna i asimptomatska, a mnogima je prethodilo vežbanje. Nijedan pacijent lečen ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom nije prekinuo lečenje zbog povećanja kreatin fosfokinaze.

Povišeni krvni pritisak

U studiji 445-102, maksimalno povećanje srednjeg sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u odnosu na početnu vrednost bilo je 3,5 mmHg i 1,9 mmHg kod pacijenata lečenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom (početna vrednost: 113 mmHg sistolni i 69 mmHg dijastolni) i 0,9 mmHg i 0,5 mmHg kod pacijenata lečenih placebo (početna vrednost: 114 mmHg sistolni i 70 mmHg dijastolni).

Udeo pacijenata koji su imali sistolni krvni pritisak > 140 mmHg ili dijastolni krvni pritisak > 90 mmHg u najmanje dva navrata bio je 5,0% i 3,0% kod pacijenata lečenih ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom u poređenju sa 3,5% i 3,5% kod pacijenata lečenih placebo.

Pedijatrijska populacija

Ivakaftor kao monoterapija

Bezbednost ivakaftora kao monoterapije tokom 24 sedmice procenjena je kod 43 pacijenta uzrasta između 1 meseca i manje od 24 meseca (od kojih je 7 bilo mlađe od 4 meseca), 34 pacijenta uzrasta između 2 i manje od 6 godina, 61 pacijenta uzrasta između 6 i manje od 12 godina i 94 pacijenta uzrasta između 12 i manje od 18 godina.

Bezbednosni profil ivakaftora (kao monoterapije ili u kombinovanom režimu) je načelno konzistentan među pedijatrijskim pacijentima, a takođe je konzistentan i kod odraslih pacijenata.

Učestalost povećanja vrednosti transaminaza (ALT ili AST) uočena u studijama 770-103, 770-111 i 770-110 (pacijenti uzrasta od 6 do manje od 12 godina), studiji 770-108 (pacijenti uzrasta od 2 do manje od 6 godina) i studiji 770-124 (pacijenti uzrasta od 1 do manje od 24 meseca) opisana je u Tabeli 5. U placebo kontrolisanim studijama, učestalost povećanja vrednosti transaminaza bila je slična između terapije ivakaftorom (15,0%) i placebo (14,6%). Maksimalna povećanja vrednosti testova funkcije jetre (LFT) bila su u načelu veća kod pedijatrijskih pacijenata nego kod starijih pacijenata. U svim populacijama, maksimalna povećanja LFT su se vratila na početne nivoe nakon prekida i u skoro svim slučajevima gde je doziranje prekinuto zbog povećanih vrednosti transaminaza i nakon toga nastavljeno, doziranje ivakaftora je bilo uspešno nastavljeno (videti odeljak 4.4). Uočeni su slučajevi koji ukazuju na pozitivan rezultat pri ponovnom uvođenju leka.

U studiji 770-108, ivakaftor je trajno prekinut kod jednog pacijenta. U studiji 770-124, u kohorti pacijenata uzrasta od 1 meseca do manje od 4 meseca, pacijent star 1 mesec (14,3%) imao je vrednosti transaminaza $\text{ALT} > 8 \times \text{GGN}$ i $\text{AST} > 3$ do $\leq 5 \times \text{GGN}$, što je dovelo do prekida lečenja ivakaftorom (videti odeljak 4.4 za kontrolu povećanja vrednosti transaminaza).

Tabela 5: Povećanje vrednosti transaminaza kod pacijenata uzrasta od 1 meseca do < 12 godina lečenih ivakaftorom kao monoterapijom

Starosna grupa	n	% pacijenata >3 × GGN	% pacijenata >5 × GGN	% pacijenata >8 × GGN
6 do < 12 godina	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 do < 6 godina	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 do < 24 meseca	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
1 do < 12 meseci	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Ivakaftor u kombinovanom režimu sa tezakaftorom/ivakaftorom

Bezbednost tezakaftora/ivakaftora u kombinaciji sa ivakaftorom procenjena je kod 124 pacijenta uzrasta od 6 do manje od 12 godina. Doza tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg i ivakaftora 150 mg nije ispitivana u kliničkim studijama kod dece uzrasta od 6 do manje od 12 godina, telesne mase od 30 do < 40 kg.

Bezbednosni profil je generalno dosledan kod dece i adolescenata, kao i kod odraslih pacijenata.

Tokom otvorene studije faze 3, od 24 sedmice, kod pacijenata uzrasta od 6 do manje od 12 godina (studija 661-113 deo B, n = 70), učestalost maksimalnih vrednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 × GGN bila je 1,4%, 4,3% i 10,0%. Nijedan pacijent lečen tezakaftorom/ivakaftorom nije doživeo povećanje vrednosti transaminaza > 3 × GGN povezano sa povećanim vrednostima ukupnog bilirubina > 2 × GGN, niti je prekinuo lečenje tezakaftorom/ivakaftorom zbog povećanja vrednosti transaminaza. Jedan pacijent je prekinuo lečenje zbog povećanih vrednosti transaminaza, a potom je uspešno nastavio lečenje tezakaftorom/ivakaftorom (videti odeljak 4.4 za kontrolu povećanih vrednosti transaminaza).

Ivakaftor u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Podaci o bezbednosti ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora u kombinaciji sa ivakaftorom u studijama 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 i 445-124 procenjeni su kod 272 pacijenta uzrasta između 2 i manje od 18 godina. Bezbednosni profil je generalno dosledan kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata.

Tokom studije 445-106 kod pacijenata uzrasta od 6 do manje od 12 godina, učestalost maksimalnih vrednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 × GGN bila je 0,0%, 1,5% i 10,6%. Nijedan pacijent lečen ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom nije imao povećanje vrednosti transaminaza > 3 × GGN povezano sa povećanim vrednostima ukupnog bilirubina > 2 × GGN, niti je prekinuo lečenje zbog povećanja vrednosti transaminaza (videti odeljak 4.4).

Tokom studije 445-111 kod pacijenata uzrasta od 2 do manje od 6 godina, učestalost maksimalnih vrednosti transaminaza (ALT ili AST) > 8, > 5 i > 3 × GGN bila je 1,3%, 2,7% i 8,0%. Nijedan pacijent lečen ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom nije imao povećanje vrednosti transaminaza > 3 × GGN povezano sa povećanim vrednostima ukupnog bilirubina > 2 × GGN niti je prekinuo lečenje zbog povećanja vrednosti transaminaza (videti odeljak 4.4).

Osip

Tokom studije 445-111 kod pacijenata uzrasta od 2 do manje od 6 godina, 15 (20,0%) ispitanika je imalo najmanje 1 slučaj osipa, 4 (9,8%) devojčice i 11 (32,4%) dečaka.

Zamućenje sočiva

Jedan pacijent je imao neželjeni događaj zamućenja sočiva.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Nije dostupan specifičan antidot za predoziranje ivakaftorom. Lečenje predoziranja sastoji se od opštih mera potpore uključujući praćenje vitalnih znakova, testove funkcije jetre i posmatranje kliničkog stanja pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali lekovi za lečenje bolesti respiratornog sistema
ATC šifra: R07AX02

Mehanizam dejstva

Ivakaftor kao monoterapija

Ivakaftor je potencijator CFTR proteina, tj. *in vitro* ivakaftor povećava otvaranje (*gating*) CFTR kanala da bi poboljšao transport hlorida u određenim *gating* mutacijama (kao što je navedeno u odeljku 4.1), sa smanjenom verovatnoćom otvaranja kanala u poređenju sa normalnim CFTR. Ivakaftor je takođe potencirao verovatnoću otvaranja kanala za R117H-CFTR koji ima i nisku verovatnoću otvaranja kanala (*gating*) i smanjenu amplitudu struje kroz kanal (provodljivost). Mutacija *G970R* uzrokuje defekt spajanja, što dovodi do minimalnog prisustva do odsustva CFTR proteina na površini ćelije, što može objasniti rezultate uočene kod ispitanika sa ovom mutacijom u studiji 770-111 (videti *Farmakodinamski efekti* i podatke o Kliničkoj efikasnosti i bezbednosti).

In vitro odgovori uočeni u jednokanalnim *patch clamp* eksperimentima sa korišćenjem delića membrane ćelija glodara koja ispoljavaju mutirane oblike CFTR ne moraju nužno odgovarati *in vivo* farmakodinamskom odgovoru (npr. hloridima u znoju) ili kliničkoj koristi. Tačan mehanizam koji dovodi do toga da ivakaftor potencira aktivnost otvaranja kanala (*gating*) normalnih i nekih mutiranih CFTR formi u ovom sistemu nije u potpunosti razjašnjen.

Ivakaftor u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Eleksakaftor i tezakaftor su CFTR korektori koji se vezuju za različita mesta na CFTR proteinu i imaju aditivni efekat u olakšavanju ćelijske obrade i transporta CFTR kako bi se povećala količina CFTR proteina isporučenog na površinu ćelije u poređenju sa bilo kojim molekulom pojedinačno. Kada se ivakaftor primenjuje u kombinaciji sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, kombinovani efekat je povećana količina i funkcija CFTR na površini ćelije, što vodi do povećane aktivnosti CFTR mereno CFTR posredovanim transportom hlorida.

Test transporta hlorida CFTR u ćelijama štitne žlezde pacova (FRT) koje eksprimiraju mutirani CFTR

Reakcija transporta hlorida mutiranog CFTR proteina na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor određena je u studijama elektrofiziologije Ussing komore korišćenjem panela FRT ćelijskih linija transfektovanih pojedinačnim *CFTR* mutacijama. Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor su povećali transport hlorida u FRT ćelijama koje eksprimiraju odabrane *CFTR* mutacije.

Prag odgovora CFTR transporta hlorida *in vitro* je određen kao neto povećanje od najmanje 10% normale u odnosu na početnu vrednost, jer je prediktivan ili se razumno očekuje da predvidi klinički odgovor. Za pojedinačne mutacije, veličina neto promene u odnosu na početnu vrednost u CFTR posredovanom transportu hlorida *in vitro* nije u korelaciji sa veličinom kliničkog odgovora.

Kod cistične fibroze, prisustvo jedne *CFTR* mutacije koja reaguje na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor na osnovu *in vitro* podataka u FRT ćelijama, verovatno će rezultovati kliničkim odgovorom.

Tabela 6 navodi *CFTR* mutacije koje reaguju na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor. Pojavu *CFTR* mutacija navedenih u ovoj tabeli ne treba koristiti umesto dijagnoze cistične fibroze, niti kao jedini faktor za propisivanje.

Tabela 6: *CFTR* mutacije identifikovane kao osetljive na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor na osnovu kliničkih i/ili *in vitro* podataka

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
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 [‡]	‡	T1086A
A1067P	G226R	L32P	R74W;S945L [‡]	T1086I
A1067T	G239R	L88S	R74W;V201M [‡]	T1246I
A1067V	G253R	L102R;F1016S [‡]	R74W;V201M;D1270N [‡]	T1299I
A1081V	G314E	L137P	R74W;V201M;L997F [‡]	T1299K
A1087P	G314R	L159S	R75L	V11I
A1319E	G424S	L165S	R75Q;L1065P [‡]	V93D
A1374D	G437D	L167R	R75Q;N1088D [‡]	V201M
A1466S	G461R	L206W ^{**}	R75Q;S549N [‡]	V232A
C225R	G461V	L210P	R117C [†]	V232D
C491R	G463V	L293P	R117C;G576A;R668C [‡]	V317A
C590Y	G480C	L327P	R117G	V322M
C866Y	G480D	L333F	R117H [*]	V392G
c.1367_1369dupTTG	G480S	L333H	R117L	V456A
D58H	G500D	L346P	R117L;L997F [‡]	V456F
D58V	G545R	L441P	R117P	V520I
D110E	G551A	L453S	R248K	V562I;A1006E [‡]
D110H	G551D [*]	L467F	R258G	V562L
D110N	G551R	L558F	R297Q	V591A
D192G	G551S	L619S	R334L	V603F
D192N	G576A;R668C [‡]	L633P	R334Q	V920L
D373N	G576A;S1359Y [‡]	L636P	R334W	V920M
D426N	G622D	L927P	R347H [*]	V1008D
D443Y	G622V	L967F;L1096R [‡]	R347L	V1010D

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

Postoje osobe sa CF koje nose dve, retke mutacije *CFTR* koje nisu *F508del* i nisu navedene u Tabeli 6. Mogu reagovati na lečenje, pod uslovom da ne nose dve mutacije klase I (nulte) (mutacije za koje se zna da ne proizvode *CFTR* protein) (videti odeljak 4.1). U ovim slučajevima, IVA u kombinaciji sa IVA/TEZ/ELX se može uzeti u obzir kada lekar smatra da potencijalne koristi nadmašuju potencijalne rizike i pod strogim medicinskim nadzorom.

Pojedinačna dijagnoza CF treba da se zasniva na dijagnostičkim smernicama i kliničkoj proceni, jer postoji značajna varijabilnost fenotipa kod pacijenata koji imaju isti genotip.

□ Mutacije koje podupiru klinički podaci.

† Mutacije koje podupiru podaci u realnom vremenu kod ≥ 5 pacijenata.

‡ Kompleksne/složene mutacije gde jedan alel *CFTR* gena ima višestruke mutacije; one postoje nezavisno od prisustva mutacija na drugom alelu.

Neoznačene mutacije su uključene na osnovu FRT testa u kojem pozitivan odgovor ukazuje na klinički odgovor.

Farmakodinamski efekti

Ivakaftor kao monoterapija

U studijama 770-102 i 770-103 kod pacijenata sa mutacijom *G551D* u jednom alelu *CFTR* gena, ivakaftor je doveo do brze (15 dana), značajne (srednja vrednost promene koncentracije hlorida u znoju od početne vrednosti do 24. nedelje bila je -48 mmol/L [95% CI -51, -45] i -54 mmol/L [95% CI -62, -47], respektivno) i kontinuirane (do 48. nedelje) redukcije koncentracije hlorida u znoju.

U studiji 770-111, delu 1 kod pacijenata koji su imali *ne-G551D gating* mutaciju u *CFTR* genu, terapija ivakaftorom je dovela do brze (15 dana) i značajne promene srednje vrednosti u odnosu na početnu vrednost koncentracije hlorida u znoju od -49 mmol/L (95% CI -57, -41) do 8. nedelje terapije. Međutim, kod pacijenata sa mutacijom *G970R-CFTR*, srednja vrednost (SD) apsolutne promene koncentracije hlorida u znoju u nedelji 8 bila je -6,25 (6,55) mmol/L. Slični rezultati kao u delu 1 viđeni su u delu 2 studije. Prilikom kontrolne posete posle 4 nedelje (4 nedelje nakon završetka doziranja ivakaftorom), srednje vrednosti koncentracije hlorida u znoju za svaku grupu bile su u trendu ka nivoima pre terapije.

U studiji 770-110 kod pacijenata starijih od 6 godina sa CF koji su imali mutaciju *R117H* u *CFTR* genu, terapijska razlika u promeni srednje vrednosti koncentracije hlorida u znoju u odnosu na početnu vrednost do 24. nedelje terapije bila je -24 mmol/L (95% CI -28, -20). U analizama podgrupa prema starosti, terapijska razlika bila je -21,87 mmol/L (95% CI: -26,46, -17,28) kod pacijenata starosti 18 godina ili starijih i -27,63 mmol/L (95% CI: -37,16, -18,10) kod pacijenata uzrasta od 6 do 11 godina. Dva pacijenta uzrasta od 12 do 17 godina bila su uključena u ovu studiju.

Ivakaftor u kombinovanom režimu sa tezakaftorom/ivakaftorom

U studiji 661-106 (kod pacijenata homozigotnih za mutaciju *F508del*), terapijska razlika između ivakaftora u kombinaciji sa tezakaftorom/ivakaftorom i placeba u srednjoj vrednosti apsolutne promene u odnosu na početnu vrednost koncentracije hlorida u znoju do 24. nedelje bila je -10,1 mmol/L (95% CI: -11,4, -8,8).

U studiji 661-108 (kod pacijenata heterozigotnih za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju povezanu sa rezidualnom *CFTR* aktivnošću), terapijska razlika u srednjoj vrednosti apsolutne promene u odnosu na početnu vrednost hlorida u znoju do 8. nedelje bila je -9,5 mmol/L (95% CI: -11,7, -7,3) između tezakaftora/ivakaftora u kombinaciji sa ivakaftorom i placeba i -4,5 mmol/l (95% CI: -6.7, -2.3) između ivakaftora i placeba.

U studiji 661-115 (kod pacijenata uzrasta od 6 do manje od 12 godina koji su bili homozigoti ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju povezanu sa rezidualnom *CFTR* aktivnošću), srednja vrednost apsolutne promene koncentracije hlorida u znoju u okviru grupe u odnosu na početnu vrednost u 8. nedelji bila je -12,3 mmol/L (95 % CI: -15,3, -9,3) u grupi tezakaftor/ivakaftor.

Ivakaftor u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

U studiji 445-102 (kod pacijenata sa *F508del* mutacijom na jednom alelu i mutacijom na drugom alelu koja predviđa odsustvo proizvodnje *CFTR* proteina ili *CFTR* protein koji ne transportuje hloride i ne reaguje na ivakaftor i tezakaftor/ivakaftor (mutacija minimalne funkcije) *in vitro*), terapijska razlika između ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora u poređenju sa placebom za srednju vrednost apsolutne promene koncentracije hlorida u znoju od početne vrednosti do 24. nedelje bila je -41,8 mmol/L (95% CI: -44,4, -39,3).

U studiji 445-103 (kod pacijenata homozigotnih za mutaciju *F508del*), terapijska razlika između ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora u poređenju sa tezakaftorom/ivakaftorom za srednju vrednost apsolutne promene koncentracije hlorida u znoju u odnosu na početnu vrednost u 4. nedelji bila je -45,1 mmol/L (95% CI: -50,1, -40,1).

U studiji 445-104 (kod pacijenata heterozigotnih za mutaciju *F508del* i mutaciju na drugom alelu sa defektom otvaranja kanala (*gating*) ili rezidualnom *CFTR* aktivnošću), terapijska razlika između ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora u poređenju sa kontrolnom grupom (grupa na monoterapiji ivakaftorom ili grupa na tezakaftoru/ivakaftoru u kombinaciji sa grupom na ivakaftoru) za srednju

vrednost apsolutne promene koncentracije hlorida u znoju od početne vrednosti do 8. nedelje bila je -23,1 mmol/L (95% CI: -26,1, -20,1).

U studiji 445-106 (kod pacijenata uzrasta od 6 do manje od 12 godina, homozigotnih za mutaciju *F508del* ili heterozigotnih za mutaciju *F508del* i mutaciju minimalne funkcije), srednja vrednost apsolutne promene koncentracije hlorida u znoju od početne vrednosti (n=62) do 24. nedelje (n=60) bila je -60,9 mmol/L (95% CI: -63,7, -58,2)*. Srednja vrednost apsolutne promene koncentracije hlorida u znoju od početne vrednosti do 12. nedelje (n=59) bila je -58,6 mmol/L (95% CI: -61,1, -56,1).

* Nisu svi učesnici uključeni u analize imali dostupne podatke za sve kontrolne posete, posebno od 16. nedelje nadalje. Mogućnost prikupljanja podataka u 24. nedelji bila je narušena pandemijom COVID-19. Pandemija je manje uticala na podatke iz 12. nedelje.

U studiji 445-116 (pacijenti uzrasta od 6 do manje od 12 godina koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju minimalne funkcije), srednja vrednost terapijske razlike za apsolutnu promenu koncentracije hlorida u znoju između grupe na ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru u kombinaciji sa ivakaftorom i grupe koja je primala placebo, od početka do 24. sedmice bila je -51,2 mmol/L (95% CI: -55,3, -47,1) u odnosu na početnu vrednost.

U studiji 445-124 (pacijenti uzrasta od 6 godina i više sa kvalifikujućom *CFTR* mutacijom koja nije *F508del* i reaguje na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor), srednja vrednost apsolutne promene koncentracije hlorida u znoju od početka do 24. sedmice u poređenju sa placeboom bila je 28,3 mmol/L (95% CI: -32,1, -24,5 mmol/L; $P < 0,0001$).

Klinička efikasnost i bezbednost

Ivakaftor kao monoterapija

Studije 770-102 i 770-103: studije na pacijentima sa CF sa G551D gating mutacijama

Efikasnost ivakaftora je procenjena u dve randomizovane, dvostruko slepe, placeboom kontrolisane, multicentrične studije faze 3 klinički stabilnih pacijenata sa CF koji su imali mutaciju *G551D* u *CFTR* genu na najmanje jednom alelu i imali $FEV_1 \geq 40\%$ predviđenog.

Pacijenti u obe studije bili su randomizovani u odnosu 1:1 da primaju 150 mg ivakaftora ili placebo svakih 12 časova sa hranom koja sadrži masti tokom 48 nedelja pored njihovih propisanih terapija za CF (npr. tobramicin, dornaza alfa). Upotreba inhalacije hipertoničnog rastvora natrijum hlorida nije bila dozvoljena.

U studiji 770-102 procenjivan je 161 pacijent uzrasta 12 godina ili starijeg; 122 (75,8%) pacijenata imalo je mutaciju *F508del* u drugom alelu. Na početku studije, pacijenti u placebo grupi koristili su neke lekove češće od pacijenata u grupi sa ivakaftorom. Ovi lekovi su uključivali dornazu 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, srednji predviđeni FEV_1 bio je 63,6% (opseg: 31,6% do 98,2%), a srednja vrednost starosti je bila 26 godina (opseg: 12 do 53 godine).

U studiji 770-103 procenjivana su 52 pacijenta uzrasta od 6 do 11 godina na skriningu; srednja vrednost (SD) telesne mase bila je 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) pacijenta imalo je mutaciju *F508del* u drugom alelu. Na početku, srednji predviđeni FEV_1 bio je 84,2% (opseg: 44,0% do 133,8%), a srednja vrednost starosti je bila 9 godina (opseg: 6 do 12 godina); 8 (30,8%) pacijenata u placebo grupi i 4 (15,4%) pacijenta u grupi sa ivakaftorom imalo je FEV_1 manji od 70% predviđenog na početku.

Primarni parametar praćenja za ocenu efikasnosti u obe studije bila je srednja vrednost apsolutne promene u odnosu na početnu vrednost u procentima predviđenog FEV₁ do 24. nedelje terapije.

Terapijska razlika između ivakaftora i placeba za srednju apsolutnu promenu (95% CI) u procentima predviđenog FEV₁ od početne vrednosti do 24. nedelje bila je 10,6 procentnih poena (8,6, 12,6) u studiji 770-102 i 12,5 procentnih poena (6,6, 18,3) u studiji 770-103. Terapijska razlika između ivakaftora i placeba za srednju relativnu promenu (95% CI) u procentima predviđenog FEV₁ od početne vrednosti do 24. nedelje bila je 17,1% (13,9, 20,2) u studiji 770-102 i 15,8% (8,4, 23,2) u studiji 770-103. Prosečna promena od početne vrednosti do 24. nedelje u FEV₁ (L) bila je 0,37 L u grupi koja je primala ivakaftor i 0,01 L u placebo grupi u studiji 770-102 i 0,30 L u grupi koja je primala ivakaftor i 0,07 L u placebo grupi u studiji 770-103. U obe studije, poboljšanja FEV₁ bila su brza na početku (dan 15) i trajala su do 48. nedelje.

Terapijska razlika između ivakaftora i placeba za srednju apsolutnu promenu (95% CI) u procentima predviđenog FEV₁ od početne vrednosti do 24. nedelje kod pacijenata uzrasta od 12 do 17 godina u studiji 770-102 bila je 11,9 procentnih poena (5,9, 17,9). Terapijska razlika između ivakaftora i placeba za srednju vrednost apsolutne promene (95% CI) u procentima predviđenog FEV₁ od početne vrednosti do 24. nedelje kod pacijenata sa početnim predviđenim FEV₁ većim od 90% u studiji 770-103 bila je 6,9 procentnih poena (-3,8, 17,6).

Rezultati za klinički relevantne sekundarne parametre praćenja prikazani su u Tabeli 7.

Tabela 7: Efekat ivakaftora na druge parametre praćenja za ocenu efikasnosti u studijama 770-102 i 770-103

Parametar praćenja	Studija 770-102		Studija 770-103	
	Terapijska razlika ^a (95% CI)	P vrednost	Terapijska razlika ^a (95% CI)	P vrednost
Srednja vrednost apsolutne promene od početne vrednosti u oceni respiratornog domena CFQ-R^b (poeni)^c				
Do 24. nedelje	8,1 (4,7, 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Do 48. nedelje	8,6 (5,3, 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Relativni rizik od plućne egzacerbacije				
Do 24. nedelje	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Do 48. nedelje	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Srednja vrednost apsolutne promene od početne vrednosti u telesnoj masi (kg)				
U 24. nedelji	2,8 (1,8, 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
U 48. nedelji	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Srednja vrednost apsolutne promene od početne vrednosti u BMI (kg/m²)				
U 24. nedelji	0,94 (0,62, 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
U 48. nedelji	0,93 (0,48, 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Srednja vrednost apsolutne promene od početne vrednosti u z-ocenama				
Z-ocena za telesnu masu-za-uzrast u 48. nedelji ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	<0,0001

Parametar praćenja	Studija 770-102		Studija 770-103	
	Terapijska razlika ^a (95% CI)	P vrednost	Terapijska razlika ^a (95% CI)	P vrednost
Z-ocena za BMI-za-uzrast u 48. nedelji ^c	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	<0,0001

CI: Interval poverenja; NA: nije analizirano zbog niske incidencije događaja

^a Terapijska razlika = efekt ivakaftora – efekt placeba

^b CFQ-R: Uпитnik za cističnu fibrozu-revidirani je merilo kvaliteta života povezanog sa zdravstvenim stanjem za CF specifično za oboljenje.

^c Podaci iz Studije 770-102 objedinjeni su iz CFQ-R za odrasle/adolescente i CFQ-R za decu uzrasta od 12 do 13 godina; Podaci iz Studije 770-103 dobijeni su iz CFQ-R za decu uzrasta od 6 do 11 godina.

^d Odnos rizika za vreme do prve plućne egzacerbacije.

^e Kod ispitanika ispod 20 godina starosti (grafikoni rasta CDC)

Studija 770-111: studija na pacijentima sa CF sa ne-G551D gating mutacijama

Studija 770-111 je bila dvodelna, randomizovana, dvostruko slepa, placebom kontrolisana studija sa prelaskom ispitanika (deo 1) faze 3 praćena otvorenim produženim periodom od 16 nedelja (deo 2) radi procene efikasnosti i bezbednosti ivakaftora kod pacijenata sa CF uzrasta 6 godina i starijih koji imaju *G970R* ili *ne-G551D gating* mutaciju na *CFTR* genu (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* ili *G1349D*).

U delu 1, pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 da primaju 150 mg ivakaftora ili placebo svakih 12 časova sa hranom koja sadrži masti tokom 8 nedelja pored svojih propisanih terapija za CF i prešli su na drugu terapiju tokom drugih 8 nedelja nakon 4-nedeljnog do 8-nedeljnog perioda odstranjivanja lekova iz organizma. Upotreba inhalacije hipertoničnog fiziološkog rastvora nije bila dozvoljena. U delu 2, svi pacijenti su primali ivakaftor kao što je navedeno u delu 1 tokom dodatnih 16 nedelja. Trajanje kontinuirane terapije ivakaftorom bilo je 24 nedelje za pacijente randomizovane na terapijske sekvence placebom/ivakaftorom u delu 1 i 16 nedelja za pacijente randomizovane na terapijske sekvence ivakaftorom/placebom u delu 1.

Bilo je uključeno trideset devet pacijenata (srednje starosti 23 godine) sa početnim FEV₁ ≥40% predviđenog (srednji FEV₁ 78% predviđenog [opseg: 43% do 119%]). Šezdeset dva procenta (24/39) njih je nosilo mutaciju *F508del-CFTR* u drugom alelu. Ukupno 36 pacijenata je nastavilo sa delom 2 (18 po terapijskoj sekvenci).

U delu 1 studije 770-111, srednja vrednost procenta predviđenog FEV₁ na početku kod pacijenata koji su primali placebo iznosio je 79,3%, dok je kod pacijenata lečenih ivakaftorom ova vrednost bila 76,4%. Prosečna ukupna vrednost posle početne vrednosti bila je 76,0% i 83,7%, respektivno. Srednja vrednost apsolutne promene od početne vrednosti do 8. nedelje u procentima predviđenog FEV₁ (primarni parametar praćenja za ocenu efikasnosti) bila je 7,5% u periodu ivakaftora i -3,2% u periodu placeba. Uočena terapijska razlika (95% CI) između ivakaftora i placeba bila je 10,7% (7,3, 14,1) (P<0,0001).

Efekat ivakaftora na ukupnu populaciju studije 770-111 (uključujući sekundarne parametre praćenja apsolutne promene BMI u 8. nedelji terapije i apsolutnu promenu u skorcu respiratornog domena CFQ-R do 8. nedelje terapije) i prema individualnoj mutaciji (apsolutna promena u koncentraciji hlorida u znoju i u procentima predviđenog FEV₁ u 8. nedelji) prikazan je u Tabeli 8. Na osnovu kliničkog (procenat predviđenog FEV₁) i farmakodinamskog (hloridi u znoju) odgovora na ivakaftor, efikasnost kod pacijenata sa mutacijom *G970R* nije mogla biti utvrđena.

Tabela 8: Efekat ivakaftora na varijable za ocenu efikasnosti u ukupnoj populaciji i za specifične CFTR mutacije

Apsolutna promena u procentu predviđenog FEV ₁		BMI (kg/m ²)	Ocena respiratornog domena CFQ-R (poeni)
Do 8. nedelje		U 8. nedelji	Do 8. nedelje
Svi pacijenti (N=39) Rezultati prikazani kao srednja vrednost (95% CI) promene od početne vrednosti za pacijente lečene ivakaftorom naspram placeba:			
10,7 (7,3, 14,1)		0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
Pacijenti grupisani po tipovima mutacije (n) Rezultati prikazani kao srednja vrednost (minimum, maksimum) promene od početne vrednosti za pacijente lečene ivakaftorom u 8. nedelji*:			
Mutacija (n)	Apsolutna promena u koncentraciji hlorida u znoju (mmol/L)	Apsolutna promena u procentu predviđenog FEV ₁ (procentualni poeni)	
	U 8. nedelji	U 8. nedelji	
<i>G1244E</i> (5)	□ 55 (-75, -34)	8 (-1, 18)	
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)	
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)	
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]	
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)	
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)	
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)	
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)	
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71, -54)	5 (-3, 13)	

* Statističko testiranje nije bilo obavljeno zbog malog broja pojedinačnih mutacija.

† Oslikava rezultate od jednog pacijenta sa mutacijom *G551S* sa podacima u vremenskoj tački u 8. nedelji.

†† n=3 za analizu apsolutne promene u koncentraciji hlorida u znoju.

Izaziva defekt spajanja što dovodi do male količine ili odsustva CFTR proteina na površini ćelije.

U delu 2 studije 770-111, srednja vrednost (SD) apsolutne promene procenta predviđenog FEV₁ nakon 16 nedelja (pacijenta randomizovanih na terapijsku sekvencu ivakaftorom/placebom u delu 1) kontinuiranog lečenja ivakaftorom iznosila je 10,4% (13,2%). Prilikom kontrolne posete, 4 nedelje nakon završetka doziranja ivakaftora, srednja vrednost (SD) apsolutne promene u procentima predviđenog FEV₁ iz dela 2 nedelje 16 bila je -5,9% (9,4%). Za pacijente koji su randomizovani na terapiju placebom/ivakaftorom u delu 1, došlo je do dalje srednje (SD) promene od 3,3% (9,3%) u procentima predviđenog FEV₁ nakon dodatnih 16 nedelja lečenja ivakaftorom. Prilikom kontrolne posete, 4 nedelje nakon završetka doziranja ivakaftora, srednja vrednost (SD) apsolutne promene u procentima predviđenog FEV₁ iz dela 2 16. nedelje bila je -7,4% (5,5%).

Studija 770-104: studija na pacijentima sa CF sa mutacijom F508del u CFTR genu

Studija 770-104 (deo A) je bila 16-nedeljna, randomizovana u odnosu 4:1, dvostruko slepa, placebom kontrolisana studija faze 2 sa paralelnim grupama ivakaftora (150 mg svakih 12 časova) na 140 pacijenata sa CF uzrasta 12 godina i starijih koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* u *CFTR* genu i koji su imali FEV₁ ≥40% predviđenog.

Srednja vrednost apsolutne promene od početka do nedelje 16 u procentima predviđenog FEV₁ (primarni parametar praćenja za ocenu efikasnosti) bila je 1,5 procentnih poena u grupi koja je primala ivakaftor i -0,2 procentna poena u grupi koja je primala placebo. Procenjena terapijska razlika za ivakaftor u odnosu na placebo bila je 1,7 procentnih poena (95% CI -0,6, 4,1); ova razlika nije bila statistički značajna ($P=0,15$).

Studija 770-105: otvorena studija produžetka

U studiji 770-105, pacijenti koji su završili terapiju u studijama 770-102 i 770-103 sa placeboom prebačeni su na ivakaftor, dok su pacijenti na ivakaftoru nastavili da ga primaju najmanje 96 nedelja, tj. dužina terapije ivakaftorom bila je najmanje 96 nedelja za pacijente u grupi sa placeboom/ivakaftorom i najmanje 144 nedelje za pacijente u grupi sa ivakaftorom/ivakaftorom.

Sto četrdeset četiri (144) pacijenata iz studije 770-102 prebačeno je u studiju 770-105, 67 u grupi koja je primala placebo/ivakaftor i 77 u grupi koja je primala ivakaftor/ivakaftor. Četrdeset osam (48) pacijenata iz studije 770-103 prebačeno je u studiju 770-105, 22 u grupu koja je primala placebo/ivakaftor i 26 u grupu koja je primala ivakaftor/ivakaftor.

Tabela 9 prikazuje rezultate srednje vrednosti (SD) apsolutne promene u procentima predviđenog FEV₁ za obe grupe pacijenata. Za pacijente u grupi koja je primala placebo/ivakaftor, početni procenat predviđenog FEV₁ je onaj iz studije 770-105, dok je za pacijente u grupi ivakaftor/ivakaftor početna vrednost ona iz studija 770-102 i 770-103.

Tabela 9: Efekat ivakaftora na procenat predviđenog FEV₁ u studiji 770-105

Početna studija i terapijska grupa	Trajanje terapije ivakaftorom (nedelje)	Apsolutna promena u procentu predviđenog FEV ₁ od početne vrednosti (procentni poeni)	
		N	Srednja vrednost (SD)
Studija 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)
Studija 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 je obavljena tokom slepe, kontrolisane, 48-nedeljne studije faze 3.

[†] Promena u odnosu na početnu vrednost iz prethodne studije posle 48 nedelja terapije placeboom.

Kada se srednja vrednost (SD) apsolutne promene u procentima predviđenog FEV₁ uporedi sa početnom u studiji 770-105 za pacijente u grupi ivakaftor/ivakaftor (n=72) koji su prešli iz studije 770-102, srednja vrednost (SD) apsolutne promena u procentima predviđenog FEV₁ bila je 0,0% (9,05), dok je za pacijente u grupi ivakaftor/ivakaftor (n=25) koji su prešli iz studije 770-103 ova brojka iznosila 0,6% (9,1). Ovo pokazuje da su pacijenti u grupi ivakaftor/ivakaftor zadržali poboljšanje primećeno u 48. nedelji početne studije (od 0. dana do 48. nedelje) u procentima predviđenog FEV₁ do 144. nedelje. Nije bilo dodatnih poboljšanja u studiji 770-105 (od 48. nedelje do 144. nedelje).

Za pacijente u placebo/ivakaftor grupi iz studije 770-102, anualizovana stopa plućnih egzacerbacija bila je veća u početnoj studiji kada su pacijenti bili na placebo (1,34 događaja godišnje) nego tokom sledeće studije 770-105 kada su pacijenti prešli na ivakaftor (0,48 događaja godišnje od 1. dana do 48. nedelje i 0,67 događaja godišnje od 48. nedelje do 96. nedelje). Za pacijente u grupi ivakaftor/ivakaftor iz studije 770-102, anualizovana stopa plućnih egzacerbacija bila je 0,57 događaja godišnje od 1. dana do 48. nedelje kada su pacijenti bili na ivakaftoru. Kada su prešli na studiju 770-

105, stopa analizovanih egzacerbacija pluća bila je 0,91 događaja godišnje od 1. dana do 48. nedelje i 0,77 događaja godišnje od 48. nedelje do 96. nedelje.

Za pacijente koji su prešli iz studije 770-103, broj događaja je načelno bio nizak.

Studija 770-110: studija na pacijentima sa CF sa mutacijom R117H u CFTR genu

U studiji 770-110 procenjivano je 69 pacijenata uzrasta 6 godina ili starijih; 53 (76,8%) pacijenata imalo je mutaciju *F508del* u drugom alelu. Potvrđena *R117H* poli-T varijanta bila je *5T* kod 38 pacijenata a *7T* kod 16 pacijenata. Na početku, srednji predviđeni FEV₁ bio je 73% (opseg: 32,5% do 105,5%), a srednja vrednost starosti je bila 31 godina (opseg: 6 do 68 godina). Srednja vrednost apsolutne promene od početka do 24. nedelje u procentima predviđenog FEV₁ (primarni parametar praćenja za ocenu efikasnosti) bila je 2,57 procentnih poena u grupi koja je primala ivakaftor i 0,46 procentna poena u grupi koja je primala placebo. Procenjena terapijska razlika za ivakaftor u odnosu na placebo bila je 2,1 procentnih poena (95% CI: -1,1, 5,4).

Unapred planirana analiza podgrupe je sprovedena kod pacijenata starosti 18 godina i starijih (26 pacijenata na placebo i 24 na ivakaftoru). Terapija ivakaftorom dovela je do srednje vrednosti apsolutne promene procenta predviđenog FEV₁ do 24. nedelje za 4,5 procentnih poena u grupi koja je primala ivakaftor naspram -0,46 procentnih poena u grupi koja je primala placebo. Procenjena terapijska razlika za ivakaftor u odnosu na placebo bila je 5,0 procentnih poena (95% CI: 1,1, 8,8).

U analizi podgrupe kod pacijenata sa potvrđenom genetskom varijantom *R117H-5T*, razlika u srednjoj vrednosti apsolutne promene od početne vrednosti do 24. nedelje u procentima predviđenog FEV₁ između ivakaftora i placeba bila je 5,3% (95% CI: 1,3, 9,3). Kod pacijenata sa potvrđenom genetskom varijantom *R117H-7T*, terapijska razlika između ivakaftora i placeba bila je 0,2% (95% CI: -8,1, 8,5).

Za sekundarne varijable za ocenu efikasnosti, nisu primećene terapijske razlike za ivakaftor u odnosu na placebo u apsolutnoj promeni u odnosu na početnu vrednost BMI u 24. nedelji ili u vremenu do prve plućne egzacerbacije. Uočene su terapijske razlike u apsolutnoj promeni skora respiratornog domena CFQ-R do 24. nedelje (terapijska razlika ivakaftora u odnosu na placebo bila je 8,4 [95% CI: 2,2, 14,6] poena) i u srednjoj vrednosti promene u odnosu na početnu vrednost koncentracije hlorida u znoju (videti *Farmakodinamski efekte*).

Ivakaftor u kombinovanom režimu sa tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Efikasnost i bezbednost ivakaftora u kombinovanom režimu sa tezakaftorom/ivakaftorom kod pacijenata sa CF uzrasta 12 godina i starijih bile su procenjivane je u dve kliničke studije; 24-nedeljnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji sa 504 pacijenta koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* (studija 661-106); i randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj i kontrolisanoj ivakaftorom, 8-nedeljnoj studiji sa prelaskom ispitanika sa 2 perioda, 3 terapije i 244 pacijenata koji su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju povezanu sa rezidualnom *CFTR* aktivnošću (studija 661-108). Dugoročna bezbednost i efikasnost kombinovanog režima takođe je procenjena kod obe populacije pacijenata u 96-nedeljnoj, otvorenoj, dugotrajnoj studiji sa prelaskom ispitanika (studija 661-110). Za dodatne podatke, pročitajte Sažetak karakteristika leka za tezakaftor/ivakaftor.

Efikasnost i bezbednost ivakaftora u kombinovanom režimu sa ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor tabletama kod pacijenata uzrasta 12 godina i starijih demonstrirana je u tri randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije (pacijenti su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju sa minimalnom funkcijom na drugom alelu, n=403) i aktivno kontrolisane (pacijenti su bili homozigoti za mutaciju *F508del*, n=107, ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i mutaciju gejtunga ili rezidualne

CFTR aktivnosti na drugom alelu, n=258) studije faze 3 u trajanju od 24 (studija 445-102), 4 (studija 445-103) i 8 nedelja (studija 445-104). Pacijenti iz svih studija su bili podobni da uđu u dugoročne otvorene studije produžetka sa prelaskom ispitanika (studija 445-105 ili studija 445-110).

Efikasnost i bezbednost ivakaftora u kombinovanom režimu sa ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor tabletama kod pacijenata uzrasta 6 godina i starijih sa CFTR mutacijama, koje nisu *F508del*, responsivnim na ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, demonstrirana je u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji faze 3 (n = 307) i opservacionoj retrospektivnoj studiji (CFD-016; n = 422) kliničkih ishoda iz stvarnog sveta.

Za dodatne podatke, pročitajte Sažetak karakteristika leka za ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

Pedijatrijska populacija

Ivakaftor u kombinovanom režimu sa tezakaftorom/ivakaftorom

Efikasnost i bezbednost kod pacijenata uzrasta od 6 do manje od 12 godina (srednji uzrast 8,6 godina) procenjene su u 8-nedeljnom, dvostruko slepom ispitivanju faze 3 (studija 661-115) sa 67 pacijenata koji su randomizovani u odnosu 4:1 da primaju ivakaftor u kombinovanom režimu sa tezakaftorom / ivakaftorom ili u grupi za slepi način primene. Četrdeset dva pacijenta bila su homozigotna za mutaciju *F508del* (F/F), a 12 je bilo heterozigotno za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju koja je povezana sa rezidualnom aktivnošću CFTR (F/RF). Pacijenti su bili podobni da uđu u 96-nedeljnu otvorenu studiju sa prelaskom ispitanika (studija 661-116, deo A). Za dodatne podatke, pročitajte Sažetak karakteristika leka za tezakaftor/ivakaftor.

Ivakaftor u kombinovanom režimu sa ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Farmakokinetika i bezbednost kod pacijenata uzrasta od 6 do manje od 12 godina (n=66) i kod onih uzrasta od 2 do manje od 6 godina (n=75) koji imaju najmanje jednu mutaciju *F508del* bili su procenjeni su u dve otvorene 24-nedeljne studije (studija 445-106 i studija 445-116). Za dodatne podatke, pročitajte Sažetak karakteristika leka za ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Kalydeco u jednoj ili više podgrupa pedijatrijskih populacija kod cistične fibroze (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2 Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika ivakaftora je slična između zdravih odraslih dobrovoljaca i pacijenata sa CF.

Nakon oralne primene jedne doze od 150 mg na zdravim dobrovoljcima koji su bili u sitom stanju, srednja vrednost (\pm SD) za PIK i C_{max} bili su 10,60 (5,26) μ g·h/mL i 0,768 (0,233) μ g/mL. Posle svakog 12-časovnog doziranja, koncentracije ivakaftora u plazmi u ravnotežnom stanju dostignute su za 3 do 5 dana, sa odnosom akumulacije u rasponu od 2,2 do 2,9.

Resorpcija

Nakon višestrukih primena oralnih doza ivakaftora, izloženost ivakaftoru se načelno povećavala sa dozom od 25 mg svakih 12 časova na 450 mg svakih 12 časova. Kada se daje sa hranom koja sadrži masti, izloženost ivakaftoru se povećavala približno 2,5 do 4 puta. Kada se istovremeno primenjuju sa tezakaftorom i eleksakaftorom, povećanje PIK je bilo slično (približno 3 puta i 2,5 do 4 puta, respektivno). Stoga, ivakaftor, koji se primenjuje kao monoterapija ili u kombinovanom režimu sa tezakaftorom/ivakaftorom ili ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom, treba primenjivati sa hranom koja sadrži masti. Medijana (opseg) t_{max} je približno 4,0 (3,0; 6,0) časa u stanju sitosti.

Ivakaftor granule (kesice od 2×75 mg) imale su sličnu bioraspoloživost kao tablete od 150 mg kada su date zdravim odraslim ispitanicima sa hranom koja sadrži masti. Srednji geometrijski odnos najmanjih kvadrata (90% CI) za granule u odnosu na tablete bio je 0,951 (0,839, 1,08) za $PIK_{0-\infty}$ i 0,918 (0,750, 1,12) za C_{max} . Efekat hrane na resorpciju ivakaftora je sličan za obe formulacije, odnosno tablete i granule.

Distribucija

Ivakaftor je približno 99% vezan za proteine plazme, prvenstveno za alfa 1-kiseli glikoprotein i albumin. Ivakaftor se ne vezuje za ljudske eritrocite. Posle oralne primene ivakaftora od 150 mg svakih 12 časova tokom 7 dana kod zdravih dobrovoljaca koji su bili u stanju sitosti, srednji (\pm SD) prividni volumen distribucije bio je 353 L (122).

Biotransformacija

Ivakaftor se kod ljudi u velikoj meri metaboliše. Podaci *in vitro* i *in vivo* ukazuju na to da se ivakaftor primarno metaboliše dejstvom CYP3A. M1 i M6 su dva glavna metabolita ivakaftora kod 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.

Efekat heterozigotnog genotipa CYP3A4*22 na izloženost ivakaftoru, tezakaftoru i eleksakaftoru je u skladu sa efektom istovremene primene slabog inhibitora CYP3A4, što nije klinički relevantno. Ne smatra se potrebnim prilagođavanje doze ivakaftora, tezakaftora ili eleksakaftora. Očekuje se da će efekat kod pacijenata sa homozigotnim genotipom CYP3A4*22 biti jači. Međutim, za takve pacijente nema podataka.

Eliminacija

Nakon oralne primene kod zdravih dobrovoljaca, veći deo ivakaftora (87,8%) eliminiše se fecesom nakon metaboličke konverzije. Glavni metaboliti M1 i M6 predstavljali su približno 65% ukupne eliminisane doze, pri čemu 22% kao M1 i 43% kao M6. Zanimljivo je izlučivanje ivakaftora urinom kao nepromenjenog početnog jedinjenja. Pravidno terminalno poluvreme eliminacije bilo je približno 12 časova nakon jedne doze u stanju sitosti. Pravidni klirens (CL/F) ivakaftora bio je sličan kod zdravih ispitanika i pacijenata sa CF. Prosečna (\pm SD) CL/F za jednu dozu od 150 mg bila je 17,3 (8,4) L/h kod zdravih ispitanika.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika ivakaftora je načelno linearna u odnosu na vreme ili dozu u rasponu od 25 mg do 250 mg.

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje funkcije jetre

Nakon pojedinačne doze od 150 mg ivakaftora, odrasli ispitanici sa umereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh klasa B, ocena 7 do 9) imali su sličnu C_{max} ivakaftora (srednja vrednost [\pm SD] od 0,735 [0,331] mikrograma/mL), ali približno dva puta povećanje $PIK_{0-\infty}$ ivakaftora (srednja vrednost [\pm SD] od 16,80 [6,14] mikrograma·h/mL) u poređenju sa zdravim ispitanicima sa odgovarajućim demografskim podacima. Simulacije za predviđanje izloženosti ivakaftoru u ravnotežnom stanju su pokazale da bi smanjenjem doze sa 150 mg svakih 12 h na 150 mg jednom dnevno, odrasli sa umerenim oštećenjem jetre imali slične vrednosti C_{min} u ravnotežnom stanju kao one dobijene sa dozom od 150 mg svakih 12 h kod odraslih bez oštećenje funkcije jetre.

Kod ispitanika sa umereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh klasa B, ocena 7 do 9), PIK ivakaftora se povećala za približno 50% nakon višestrukih doza tokom 10 dana bilo tezakaftora i ivakaftora ili ivakaftora, tezakaftora i eleksakaftora.

Uticaj teškog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh klasa C, ocena 10 do 15) na farmakokinetiku ivakaftora nije proučavan. Obim povećanja izloženosti kod ovih pacijenata nije poznat, ali se očekuje da će biti veći od onog koji je primećen kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre.

Za uputstva o odgovarajućoj upotrebi i modifikaciji doze videti Tabelu 3 u odeljku 4.2.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetičke studije nisu sprovedene sa ivakaftorom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. U farmakokinetičkoj studiji na ljudima sa monoterapijom ivakaftorom, došlo je do minimalne eliminacije ivakaftora i njegovih metabolita u urinu (samo 6,6% ukupne radioaktivnosti otkriveno je u urinu). Izlučivanje ivakaftora urinom u nepromenjenom obliku bilo je zanemarljivo (manje od 0,01% nakon jedne oralne doze od 500 mg).

Ne preporučuje se prilagođavanje doze za blago i umereno oštećenje funkcije bubrega. Preporučuje se oprez kada se daje ivakaftor pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji ili jednak 30 mL/min) ili terminalnim stadijumom bubrežne bolesti (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Rasa

Rasa nije imala klinički značajan efekat na farmakokinetiku (FK) ivakaftora kod pacijenata bele rase (n=379) i pacijenata koji nisu bele rase (n=29) na osnovu populacione FK analize .

Pol

Farmakokinetički parametri ivakaftora slični su kod muškaraca i žena.

Starija populacija

Kliničke studije ivakaftora nisu obuhvatile dovoljan broj pacijenata starosti 65 godina i starijih da bi se utvrdilo da li su farmakokinetički parametri slični onima kod mladih odraslih osoba ili ne.

Farmakokinetički parametri ivakaftora u kombinaciji sa tezakaftorom kod starijih pacijenata (65-72 godine) slični su onima kod mladih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija

Predviđena izloženost ivakaftoru zasnovana na uočenim koncentracijama ivakaftora u studijama faze 2 i 3 utvrđena korišćenjem kompartmentalne analize predstavljena je prema starosnoj grupi u Tabeli 10.

Tabela 10: Srednja vrednost (SD) izloženosti ivakaftoru po starosnoj grupi

Starosna grupa	Doza	C _{min, ss} (mikrograma/mL)	PIK _{0-12h, ss} (mikrograma·h/mL)
1 mesec do manje od 2 meseca (≥ 3 kg) [□]	13,4 mg svakih 24 h	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
2 meseca do manje od 4 meseca (≥ 3 kg) [□]	13,4 mg svakih 12h	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
4 meseca do manje od 6 meseci (≥ 5 kg) [□]	25 mg svakih 12h	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 meseci do manje od 12 meseci (≥5 kg do <7 kg) [‡]	25 mg svakih 12 h	0,336	5,41
6 meseci do manje od 12 meseci (7 kg do <14 kg)	50 mg svakih 12 h	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 meseci do manje od 24 meseca (7 kg do <14 kg)	50 mg svakih 12 h	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 meseci do manje od 24 meseca (≥14 kg do < 25 kg)	75 mg svakih 12 h	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2 do 5 godina (<14 kg)	50 mg svakih 12 h	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2 do 5 godina (≥14 kg do <25 kg)	75 mg svakih 12 h	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6 do 11 godina [§] (≥14 kg do <25 kg)	75 mg svakih 12 h	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6 do 11 godina [§] (≥25 kg)	150 mg svakih 12 h	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12 do 17 godina	150 mg svakih 12 h	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Odrasli (≥18 godina)	150 mg svakih 12 h	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Pacijenti uzrasta od 1 meseca do manje od 6 meseci imali su gestacijsku starost ≥ 37 nedelja.

† Izloženost za uzrast od 1 meseca do manje od 4 meseca je predviđanje zasnovano na simulacijama iz fiziološki zasnovanog FK modela koji uključuje podatke iz date starosne grupe.

‡ Vrednosti su zasnovane na podacima od jednog pacijenta; standardna devijacija nije prijavljena.

§ Izloženost kod pacijenata uzrasta 6 do 11 godina predstavlja predviđanja zasnovana na simulacijama iz modela populacione FK korišćenjem podataka za ovu starosnu grupu.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Trudnoća i plodnost

Ivakaftor je bio povezan sa blagim smanjenjem mase semenih kesica, smanjenjem ukupnog indeksa plodnosti i broja trudnoća kod ženki koje su se parile sa tretiranim mužjacima i značajnim smanjenjem broja žutih tela i mesta implantacije sa posledičnim smanjenjem prosečne veličine legla i prosečnog broja vitalnih embriona po leglu kod tretiranih ženki. Nivo izloženosti bez zabeleženih neželjenih dejstava (*no observed adverse effect level* (NOAEL)) za rezultate o plodnosti odgovara nivou izloženosti približno 4 puta većem od sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kada se primenjuje kao monoterapija ivakaftorom kod odraslih ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (MRHD). Prolazak ivakaftora kroz placentu primećen je kod skotnih ženki pacova i kunića.

Perinatalni i postnatalni razvoj

Ivakaftor je smanjio indekse preživljavanja i laktacije i prouzrokovao smanjenje telesne mase mladunaca. NOAEL za vitalnost i rast potomstva pokazuje nivo izloženosti približno 3 puta veći od sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kada se primenjuje kao monoterapija ivakaftorom kod odraslih ljudi pri MRHD.

Istraživanja na juvenilnim životinjama

Nalazi katarakte primećeni su kod juvenilnih pacova koji su primali dozu od 7. do 35. postnatalnog dana pri nivoima izloženosti ivakaftoru 0,22 puta MRHD na osnovu sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kada se daje kao monoterapija ivakaftorom. Ovaj nalaz nije primećen kod fetusa dobijenih od ženki pacova tretiranih ivakaftorom od 7. do 17 dana gestacije, kod mladunaca pacova koji su bili izloženi ivakaftoru kroz unos mleka do 20. postnatalnog dana, kod pacova starih 7 nedelja, niti kod pasa starih od 3,5 do 5 meseci tretiranih ivakaftorom. Potencijalna relevantnost ovih nalaza kod ljudi nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna
Laktoza, monohidrat
Hipromeloza, acetatsukcinat
Kroskarmeloza-natrijum
Natrijum-laurilsulfat (E487)
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Film omotač tablete

Opadry II Blue 85F105098:

Polivinil alkohol

Titan-dioksid (E171)

Makrogol (PEG 3350)

Talk

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Karnauba vosak

Mastilo za štampanje

Šelak

Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)

Propilenglikol (E1520)

Rastvor amonijaka, koncentrovani

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Film tablete se nalaze u termoformnom (polihlorotrifluoroetilen [PCTFE]/folija) blisteru ili u boci od polietilena visoke gustine (HDPE) koja je zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu, sa indukciono zavarenom folijom i molekularnim sitom kao sredstvom za sušenje.

Kalydeco, 75 mg, film tablete

Dostupne su sledeće veličine pakovanja:

- Blister pakovanje sa karticom koje sadrži 28 film tableta

Kalydeco, 150 mg, film tablete

Dostupne su sledeće veličine pakovanja:

- Blister pakovanje sa karticom koje sadrži 28 film tableta
- Blister pakovanje koje sadrži 56 film tableta
- Boca koja sadrži 56 film tableta

Sve veličine pakovanja se ne moraju nalaziti u prometu.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

VERTEX PHARMACEUTICALS LIMITED D.O.O., Beograd - Novi Beograd, Milutina Milankovica 9Ž, sprat 1, stan 144, Regus GTC Fortyone

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Kalydeco, film tablete, 28 x (75mg): 002051913 2024

Kalydeco, film tablete, 28 x (150mg): 002052012 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:
30.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.