BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 75 mg filmdragerade tabletter
Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kalydeco 75 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 83,6 mg laktosmonohydrat.

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 167,2 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Kalydeco 75 mg filmdragerade tabletter

Ljusblå, kapselformade filmdragerade tabletter, präglade med ”V 75” i svart bläck på ena sidan och omärkta på andra sidan (12,7 mm × 6,8 mm i form av en modifierad tablett).

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter

Ljusblå, kapselformade filmdragerade tabletter, präglade med ”V 150” i svart bläck på ena sidan och omärkta på den andra (16,5 mm × 8,4 mm i form av en modifierad tablett).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Som monoterapi för behandling av vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre, som väger 25 kg eller mer, med cystisk fibros (CF) och som har en *R117H-CFTR*-mutation eller en av följande regleringsmutationer (klass III) i *CFTR*-genen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator): *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* eller *S549R* (se avsnitt 4.4 och 5.1).

- I en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor tabletter för behandling av vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre med cystisk fibros (CF) som är homozygota för F508del-mutationen eller är heterozygota för *F508del*-mutationen och har en av följande mutationer i *CFTR*-genen: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* och *3849+10kbC→T*.

- I en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tabletter för behandling av vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre med cystisk fibros (CF) som har minst en *F508de*l-mutation i *CFTR*-genen (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Kalydeco ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla cystisk fibros. Om patientens genotyp är okänd ska en noggrann och validerad genotypningsmetod användas innan behandling inleds för att bekräfta förekomsten av en av ovan angivna mutationer i *CFTR*-genen (se avsnitt 4.1). Den fas av poly-T-varianten som identifieras med *R117H*-mutationen ska bestämmas i enlighet med lokala kliniska rekommendationer.

Dosering

Vuxna, ungdomar och barn som är 6 år och äldre ska doseras enligt tabell 1.

Tabell 1: Doseringsrekommendationer

Ålder/vikt	Morgondos	Kvällsdos
Ivakaftor som monoterapi		
6 år och äldre, ≥ 25 kg	En tablett ivakaftor 150 mg	En tablett ivakaftor 150 mg
Ivakaftor i kombination med tezakaftor/ivakaftor		
6 år till < 12 år, < 30 kg	En tablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg	En tablett ivakaftor 75 mg
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	En tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	En tablett ivakaftor 150 mg
12 år och äldre	En tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	En tablett ivakaftor 150 mg
Ivakaftor i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor		
6 år till < 12 år, < 30 kg	Två tabletter ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/elexakaftor 50 mg	En tablett ivakaftor 75 mg
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	Två tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg	En tablett ivakaftor 150 mg
12 år och äldre	Två tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg	En tablett ivakaftor 150 mg

Morgon- och kvällsdosen ska tas med cirka 12 timmars mellanrum tillsammans med mat som innehåller fett (se Administreringssätt).

Glömd dos

Om 6 timmar eller mindre har passerat sedan den glömda morgon- eller kvällsdosen, ska patienten rekommenderas att ta den glömda dosen så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den vanliga planerade tiden. Om mer än 6 timmar har förflutit sedan den vanligen tas, ska patienten rekommenderas att vänta till nästa planerade dos.

Patienter som får Kalydeco i en kombinationsregim ska informeras om att inte ta mer än en dos av vardera läkemedel samtidigt.

Samtidig användning av CYP3A-hämmare

Vid samtidig administrering med måttliga eller starka CYP3A-hämmare ska dosen av ivakaftor justeras enligt beskrivningen i tabell 2. Dosintervallen ska modifieras i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Tabell 2: Doseringsrekommendationer för samtidig användning med måttliga eller starka CYP3A-hämmare

Ålder/vikt	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare*
Ivakaftor som monoterapi		
6 år och äldre, ≥ 25 kg	En morgontablett ivakaftor 150 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En morgontablett av ivakaftor 150 mg två gånger per vecka, med cirka 3–4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor		
6 år till < 12 år, < 30 kg	Alternera varje dag: - en morgontablett av tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 75 mg påföljande dag Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En morgontablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg två gånger per vecka, med cirka 3–4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	Alternera varje dag: - en morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 150 mg påföljande dag Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg två gånger per vecka, med cirka 3–4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
12 år och äldre	Alternera varje dag: - en tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 150 mg påföljande dag Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg två gånger per vecka, med cirka 3–4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor		
6 år till < 12 år, < 30 kg	Alternera varje morgon: - två morgontabletter ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/ elexakaftor 50 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 75 mg påföljande dag Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Två morgontabletter ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/elexakaftor 50 mg två gånger per vecka, med cirka 3–4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor.

Ålder/vikt	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare*
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	Alternera varje dag: - två morgontabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/ elexakaftor 100 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 150 mg påföljande dag Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Två morgontabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg två gånger per vecka, med cirka 3–4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
12 år och äldre	Alternera varje dag: - två morgontabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/ elexakaftor 100 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 150 mg påföljande dagmorgon Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Två morgontabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg två gånger per vecka, med cirka 3-4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det finns mycket begränsade data tillgängliga för äldre patienter som behandlas med ivakaftor (administrerat som monoterapi eller i kombinationsregim). Ingen dosjustering krävs för denna specifika patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A).

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) eller svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) ska dosen av ivakaftor justeras enligt beskrivningen i tabell 3 (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Tabell 3: Doseringsrekommendationer för patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion

Ålder/vikt	Måttlig (Child-Pugh klass B)	Svår (Child-Pugh klass C)
Ivakaftor som monoterapi		
6 år och äldre, ≥ 25 kg	En morgontablett ivakaftor 150 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	**Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Vid användning ska en morgontablett ivakaftor 150 mg tas varannan dag eller mindre frekvent i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor		
6 år till < 12 år,	En morgontablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg en gång	**Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga

Ålder/vikt	Måttlig (Child-Pugh klass B)	Svår (Child-Pugh klass C)
< 30 kg	dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	riskerna. Vid användning ska en morgontablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg tas en gång dagligen eller mindre frekvent i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	**Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Vid användning ska en morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tas en gång dagligen eller mindre frekvent i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
12 år och äldre	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	**Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Vid användning ska en morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tas en gång dagligen eller mindre frekvent i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor		
6 år till < 12 år, < 30 kg	**Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Om det används ska dosen justeras enligt följande: • Dag 1: två tabletter ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/elexakaftor 50 mg på morgonen • Dag 2: en tablett ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/elexakaftor 50 mg på morgonen. Fortsätt därefter att alternera doseringen för dag 1 och dag 2. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Ska inte användas.*
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	**Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Om det används ska dosen justeras enligt	Ska inte användas.

Ålder/vikt	Måttlig (Child-Pugh klass B)	Svår (Child-Pugh klass C)
	följande: Dag 1: två tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg på morgonen Dag 2: en tablett ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg på morgonen. Fortsätt därefter att alternera doseringen för dag 1 och dag 2. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	
12 år och äldre	**Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna.* Om det används ska dosen justeras enligt följande: • Dag 1: två tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg /elexakaftor 100 mg på morgonen • Dag 2: en tablett ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg /elexakaftor 100 mg på morgonen. Fortsätt därefter att alternera doseringen för dag 1 och dag 2. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Ska inte användas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ivakaftor som monoterapi har inte fastställts för barn under 1 månad, eller hos barn under 6 månader som är för tidigt födda (mindre än 37 veckors gestationsålder), varken i kombination med tezakaftor/ivakaftor till barn under 6 år eller i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor till barn under 2 år. Inga data finns tillgängliga.

Det finns begränsade data för patienter yngre än 6 år med en *R117H*-mutation i *CFTR*-genen. Tillgängliga data för patienter i åldern 6 år och äldre finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

För oral användning.

Patienterna ska instrueras att svälja tabletterna hela. Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs ner eftersom tillgängliga kliniska data saknas till stöd för andra administreringssätt.

Ivakaftor tabletter ska tas tillsammans med mat som innehåller fett.

Mat eller dryck som innehåller grapefrukt ska undvikas under behandlingen (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Endast CF-patienter som hade en *G551D-, G1244E-, G1349D-, G178R-, G551S-, S1251N-, S1255P-, S549N-, S549R*-regleringsmutation (klass III), *G970R*- eller *R117H*-mutation i minst en allel av *CFTR*-genen inkluderades i studie 770-102, 770-103, 770-111 och 770-110 (se avsnitt 5.1).

I studie 770-111 inkluderades fyra patienter med *G970R*-mutationen. Hos tre av fyra patienter var förändringen i svettkloridtestet <5 mmol/l och denna grupp visade inte någon kliniskt relevant förbättring av FEV_1 efter 8 veckors behandling. Klinisk effekt hos patienter med *G970R*-mutationen i *CFTR*-genen kunde inte fastställas (se avsnitt 5.1).

Effektresultat från en fas 2-studie på CF-patienter som var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen visade ingen statistiskt signifikant skillnad i FEV_1 under 16 veckors behandling med ivakaftor jämfört med placebo (se avsnitt 5.1). Därför rekommenderas inte användning av ivakaftor som monoterapi för dessa patienter.

Mindre bevis på en positiv effekt av ivakaftor har visats i studie 770-110 för patienter med en *R117H-7T*-mutation i samband med mindre svår sjukdom (se avsnitt 5.1).

Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor får inte ordineras till patienter med CF som är heterozygota för *F508del*-mutationen och har en andra *CFTR*-mutation som inte anges i avsnitt 4.1.

<u>Förhöjda transaminaser och leverskada</u>

Leversvikt som ledde till transplantation har rapporterats hos en patient med levercirros och portahypertension under behandling med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor. Detta läkemedel ska användas med försiktighet till patienter med befintlig avancerad leversjukdom (t.ex. cirros och portahypertension) och endast om nyttan förväntas överväga riskerna. Om läkemedlet används till dessa patienter ska de övervakas noggrant efter insatt behandling (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Måttliga förhöjningar av transaminaser (alaninaminotransaminas [ALAT] eller aspartataminotransaminas [ASAT]) är vanliga hos CF-patienter. Transaminasförhöjningar har observerats hos vissa patienter som behandlats med ivakaftor som monoterapi och i kombinationsregimer med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor. Hos patienter som tar ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor har dessa förhöjningar ibland förknippats med samtidiga förhöjningar av totalt bilirubin. Därför rekommenderas kontroll av transaminaser (ALAT och ASAT) och totalt bilirubin för alla patienter innan ivakaftor sätts in, var tredje månad under det första behandlingsåret och därefter årligen. För alla patienter med en anamnes på leversjukdom eller förhöjda transaminaser ska mer frekvent övervakning av leverfunktionsprover övervägas. I händelse av betydande transaminasförhöjningar (t.ex. patienter med ALAT eller ASAT på > 5 × den övre normalgränsen (ULN) eller ALAT eller ASAT på > 3 × ULN med bilirubin på > 2 × ULN) ska doseringen avbrytas och laboratorieprover följas noga tills avvikelserna försvinner. När transaminasnivåerna har normaliserats ska nyttan och riskerna med att återuppta behandlingen övervägas (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

<u>Nedsatt leverfunktion</u>

Användning av ivakaftor, antingen som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor, rekommenderas inte till patienter i åldern 6 år och äldre med svårt nedsatt leverfunktion såvida inte nyttan väntas uppväga riskerna. Dessa patienter ska inte behandlas med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (se tabell 3 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.8 och 5.2).

För patienter i åldern 6 år och äldre med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte användning av ivakaftor i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor. Behandling ska endast övervägas när ett tydligt medicinskt behov föreligger och nyttan förväntas överväga riskerna.

Om det används ska det användas med försiktighet med en reducerad dos (se tabell 3 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.8 och 5.2).

Depression

Depression (inklusive självmordstankar och självmordsförsök) har rapporterats hos patienter som får ivakaftor, huvudsakligen vid kombinationsbehandling med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, vanligen inom tre månader efter behandlingsstart och hos patienter med psykiska sjukdomar i anamnesen. I vissa fall har symtomförbättring rapporterats efter dosreduktion eller utsättning av behandlingen. Patienter (och anhörigvårdare) ska uppmanas att vara uppmärksamma på nedstämdhet, självmordstankar eller onormala beteendeförändringar och att omedelbart kontakta läkare om sådana symtom uppkommer.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas under behandling med ivakaftor till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter efter organtransplantation

Ivakaftor har inte undersökts för CF-patienter som har genomgått organtransplantation. Därför rekommenderas inte användning på transplanterade patienter. Se avsnitt 4.5 för interaktioner med ciklosporin eller takrolimus.

Händelser med hudutslag

Förekomsten av händelser med hudutslag i samband med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor var högre hos kvinnor än hos män, i synnerhet hos kvinnor som använder hormonella preventivmedel. Sambandet mellan hormonella preventivmedel och förekomsten av hudutslag kan inte uteslutas. För patienter som använder hormonella preventivmedel som utvecklar hudutslag, ska avbrytande av behandlingen med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och hormonella preventivmedel övervägas. När utslagen gått över ska man överväga om det är lämpligt att återuppta ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor utan hormonella preventivmedel. Om hudutslagen inte återkommer kan återupptagande av hormonella preventivmedel övervägas (se avsnitt 4.8).

Läkemedelsinteraktioner

CYP3A-inducerare

Exponeringen för ivakaftor minskar signifikant av samtidig användning av CYP3A-inducerare, vilket eventuellt leder till att effekten av ivakaftor går förlorad. Samtidig administrering av ivakaftor med starka CYP3A-inducerare rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

CYP3A-hämmare

Exponeringen för ivakaftor, tezakaftor och elexakaftor ökar vid samtidig administrering med starka eller måttliga CYP3A-hämmare. Dosen av ivakaftor måste justeras vid samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A-hämmare (se tabell 2 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Fall av icke medfödda linsgrumlingar/katarakter utan påverkan på synen har rapporterats hos pediatriska patienter som behandlats med ivakaftor och regimer där ivakaftor ingår. Även om det i vissa fall fanns andra riskfaktorer (såsom användning av kortikosteroider och exponering för strålning) kan en möjlig risk hänförbar till behandlingen med ivakaftor inte uteslutas. Oftalmologiska

undersökningar före och under behandling rekommenderas hos pediatriska patienter som påbörjar behandling med ivakaftor (se avsnitt 5.3).

Hjälpämnen med känd effekt

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ivakaftor är ett substrat för CYP3A4 och CYP3A5. Det är en svag hämmare av CYP3A och P-glykoprotein (Pgp) och en potentiell hämmare av CYP2C9. Studier *in vitro* visade att ivakaftor inte är ett substrat för P-gp.

Läkemedel som påverkar farmakokinetiken för ivakaftor

CYP3A-inducerare

När ivakaftor administrerades samtidigt med rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, minskade ivakaftor-exponeringen (AUC) med 89 % och minskade hydroxymetyl-ivakaftor (M1)-exponeringen i mindre utsträckning än ivakaftor-exponeringen. Samtidig administrering av ivakaftor med starka CYP3A-inducerare, t.ex. rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och johannesört (*Hypericum perforatum*) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Dosjustering rekommenderas inte när ivakaftor används samtidigt som måttliga eller svaga CYP3A-inducerare.

CYP3A-hämmare

Ivakaftor är ett känsligt CYP3A-substrat. Samtidig administrering med ketokonazol, en stark CYP3A-hämmare, ökade ivakaftor-exponeringen (uppmätt som area under kurvan [AUC]) 8,5-faldigt och ökade M1-exponeringen i mindre utsträckning än ivakaftor-exponeringen. En reduktion av ivakaftor-dosen rekommenderas vid samtidig administrering av starka CYP3A-hämmare, t.ex. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin och klaritromycin (se tabell 2 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

Samtidig administrering med flukonazol, en måttlig hämmare av CYP3A, ökade ivakaftor-exponeringen 3-faldigt och ökade M1-exponeringen i mindre utsträckning än ivakaftor-exponeringen. En reduktion av ivakaftor-dosen rekommenderas för patienter som samtidigt tar måttliga CYP3A-hämmare, t.ex. flukonazol, erytromycin och verapamil (se tabell 2 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

Om ivakaftor administreras samtidigt med grapefruktjuice, som innehåller en eller flera komponenter som måttligt hämmar CYP3A, kan ivakaftor-exponeringen öka. Mat eller dryck som innehåller grapefrukt ska undvikas under behandling med ivakaftor (se avsnitt 4.2).

Ivakaftors potential att interagera med transporterare

In vitro-studier visade att ivakaftor inte är ett substrat för OATP1B1 eller OATP1B3. Ivakaftor och dess metaboliter är BCRP-substrat *in vitro*. Till följd av dess höga inre permeabilitet och låga sannolikhet att utsöndras intakt förväntas samtidig administrering av BCRP-hämmare inte påverka

exponeringen för ivakaftor och M1-IVA, och potentiella förändringar i M6-IVA-exponeringar förväntas inte vara kliniskt relevanta.

Ciprofloxacin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och ivakaftor påverkade inte exponeringen för ivakaftor. Ingen dosjustering krävs när ivakaftor administreras samtidigt med ciprofloxacin.

Läkemedel som påverkas av ivakaftor

Administrering av ivakaftor kan öka den systemiska exponeringen för läkemedel som är känsliga substrat för CYP2C9 och/eller P-gp och/eller CYP3A, vilket kan förstärka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar.

CYP2C9-substrat

Ivakaftor kan hämma CYP2C9. Övervakning av INR (international normalised ratio) rekommenderas därför under samtidig administrering av warfarin och ivakaftor. Andra läkemedel för vilka exponeringen kan öka omfattar glimepirid och glipizid. Dessa läkemedel ska användas med försiktighet.

Digoxin och andra P-gp-substrat

Samtidig administrering med digoxin, ett känsligt P-gp-substrat, ökade digoxinexponeringen 1,3-faldigt, vilket är förenligt med svag hämning av P-gp av ivakaftor. Administrering av ivakaftor kan öka den systemiska exponeringen för läkemedel som är känsliga för P-gp-substrat, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningsreaktioner. Vid samtidig användning med digoxin- eller andra P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt index, såsom ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus, ska försiktighet och lämplig övervakning användas.

CYP3A-substrat

Vid samtidig administrering med (oralt) midazolam, ett känsligt CYP3A-substrat, ökade midazolam-exponeringen 1,5-faldigt, förenligt med svag hämning av CYP3A av ivakaftor. Ingen dosjustering av CYP3A-substrat såsom midazolam, alprazolam, diazepam eller triazolam krävs vid samtidig administrering med ivakaftor.

P-piller

Ivakaftor har studerats tillsammans med ett p-piller med östrogen/progesteron men man kunde inte se någon signifikant effekt på exponeringarna för p-pillret. Därför behövs ingen dosjustering av p-piller.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av ivakaftor hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av ivakaftor under graviditet.

Amning

Begränsade data visar att ivakaftor utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan därför inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med ivakaftor efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av ivakaftor på fertiliteten hos människa. Ivakaftor hade en effekt på fertiliteten hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ivakaftor har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ivakaftor kan orsaka yrsel (se avsnitt 4.8) och patienter som får yrsel ska därför informeras om att inte framföra fordon eller använda maskiner tills symtomen avklingat.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter i åldern 6 år och äldre som fick ivakaftor är huvudvärk (23,9 %), orofaryngeal smärta (22,0 %), övre luftvägsinfektion (22,0 %), nästäppa (20,2 %), buksmärta (15,6 %), nasofaryngit (14,7 %), diarré (12,8 %), yrsel (9,2 %), utslag (12,8 %) och bakterier i upphostningar (12,8 %). Transaminasförhöjningar förekom hos 12,8 % av ivakaftor-behandlade patienter mot 11,5 % av placebobehandlade patienter.

Hos patienter i åldern 2 år upp till 6 år var de vanligaste biverkningarna nästäppa (26,5 %), övre luftvägsinfektion (23,5 %), transaminasförhöjningar (14,7 %), utslag (11,8 %) och bakterier i upphostningar (11,8 %).

Allvarliga biverkningar omfattade buksmärta (0,9 %) och transaminasförhöjningar (1,8 %) hos patienter som fick ivakaftor, medan allvarliga biverkningar med hudutslag rapporterades hos 1,5 % av patienterna i åldern 12 år och äldre som fick en kombinationsbehandling med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (se avsnitt 4.4).

Lista i tabellform över biverkningar

Tabell 4 visar biverkningar som observerades med ivakaftor monoterapi i kliniska prövningar (placebokontrollerade och okontrollerade studier) i vilka längden på exponeringen för ivakaftor varierade från 16 veckor till 144 veckor. Ytterligare biverkningar som observerades med ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor och/eller i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor anges också i tabell 4. Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4: Biverkningar

Organsystem	Läkemedelsbiverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	mycket vanliga
	Nasofaryngit	mycket vanliga
	Influensa†	vanliga
	Rinit	vanliga
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi†	vanliga
Psykiatriska sjukdomar	Depression	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	mycket vanliga
	Yrsel	mycket vanliga
Sjukdomar i öron och balansorgan	Öronvärk	vanliga
	Öronbesvär	vanliga
	Tinnitus	vanliga
	Hyperemi i trumhinnan	vanliga
	Vestibulära besvär	vanliga
	Täppta öron/lock för öronen	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Orofaryngeal smärta	mycket vanliga
	Nästäppa	mycket vanliga
	Onormal andning†	vanliga
	Rinorré†	vanliga
	Täppta bihålor	vanliga
	Svalgrodnad	vanliga
	Väsning†	mindre vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta	mycket vanliga
	Diarré	mycket vanliga
	Högt sittande buksmärta†	vanliga
	Flatulens†	vanliga
	Illamående*	vanliga
Lever och gallvägar	Transaminasökning	mycket vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas†	mycket vanliga
	Förhöjt aspartataminotransferas†	vanliga
	Leverskada^	ingen känd frekvens
	Ökning av totalt bilirubin^	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Utslag	mycket vanliga
	Akne†	vanliga
	Klåda†	vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Knöl i bröstet	vanliga
	Bröstkörtelinflammation	mindre vanliga
	Gynekomasti	mindre vanliga
	Bröstvårtsbesvär	mindre vanliga
	Smärta i bröstvårtan	mindre vanliga
Undersökningar och provtagningar	Bakterier i upphostningar	mycket vanliga
	Förhöjt kreatinfosfokinas†	vanliga
	Förhöjt blodtryck†	mindre vanliga

* Biverkning och frekvens rapporterades i kliniska studier med ivakaftor i kombination med tezakaftor/ivakaftor.
† Biverkning och frekvens rapporterades i kliniska studier med ivakaftor i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor
^ Leverskada (förhöjt ALAT, ASAT och ökning av totalt bilirubin) rapporterades med ivakaftor i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor efter godkännandet för försäljning. Detta inkluderade även leversvikt som ledde till transplantation hos en patient med befintlig levercirros och portahypertension. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

Beskrivning av selekterade biverkningar

Transaminasförhöjningar

Under de 48 veckor långa placebokontrollerade studierna 770-102 och 770-103 av ivakaftor som monoterapi på patienter i åldern 6 år och äldre var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 × ULN 3,7 %, 3,7 % respektive 8,3 % hos ivakaftor-behandlade patienter och 1,0 %, 1,9 % respektive 8,7 % hos patienter som fått placebo. Två patienter, en som fick placebo och en som fick ivakaftor avbröt behandlingen permanent på grund av förhöjda transaminaser, var och en > 8 × ULN. Inga ivakaftor-behandlade patienter fick någon transaminasförhöjning > 3 × ULN i samband med förhöjt totalt bilirubin > 1,5 × ULN. Hos ivakaftor-behandlade patienter avtog de flesta transaminasförhöjningarna upp till 5 × ULN utan något behandlingsavbrott. Ivakaftor-dosering avbröts för de flesta patienterna med transaminasförhöjningar > 5 × ULN. I samtliga fall där dosering avbröts på grund av förhöjda transaminaser och därefter återupptogs kunde ivakaftor-doseringen återupptas med framgång (se avsnitt 4.4).

Under placebokontrollerade studier i fas 3 (upp till 24 veckor) på tezakaftor/ivakaftor var förekomsten av maximala transaminaser (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 × ULN, 0,2 %, 1,0 % och 3,4 % hos patienter som behandlades med tezakaftor/ivakaftor och 0,4 %, 1,0 % och 3,4 % hos placebokontrollerade patienter. En patient (0,2 %) som fick behandling och 2 patienter (0,4 %) som fick placebo avbröt behandlingen permanent till följd av förhöjda transaminaser. Inga patienter som behandlades tezakaftor/ivakaftor fick en transaminasförhöjning > 3 × ULN förknippad med förhöjt totalt bilirubin > 2 × ULN.

Under placebokontrollerade studier i fas 3 under 24 veckor på ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor var dessa siffror 1,5 %, 2,5 % och 7,9 % hos patienter som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och 1,0 %, 1,5 % och 5,5 % hos patienter som behandlades med placebo. Förekomsten av biverkningar i form av transaminasförhöjningar var 10,9 % hos patienter som behandlades med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och 4,0 % hos placebobehandlade patienter.

Efter godkännandet för försäljning har fall av avbruten behandling till följd av förhöjda transaminaser inrapporterats (se avsnitt 4.4).

Händelser med hudutslag

I studie 445-102 var förekomsten av händelser med hudutslag (t.ex. hudutslag, kliande hudutslag) 10,9 % hos patienter som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och 6,5 % hos patienter som behandlades med placebo. Händelserna med hudutslag var vanligen lindriga till måttliga i svårighetsgrad. Förekomsten av hudutslag per kön var 5,8 % hos män och 16,3 % hos kvinnor för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter. För placebobehandlade patienter var förekomsten hos män 4,8 % och 8,3% hos kvinnor. För patienter som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor var förekomsten av hudutslag 20,5 % hos kvinnor som tog hormonella preventivmedel och 13,6 % hos kvinnor som inte tog hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.4).

Förhöjt kreatinfosfokinas

I studie 445-102 var förekomsten av maximalt kreatinfosfokinas > 5 x ULN 10,4 % hos ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter och 5,0 % hos placebobehandlade patienter. De observerade förhöjningarna av kreatinfosfokinas var vanligen övergående och asymtomatiska och många föregicks av motion. Inga ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter avbröt behandlingen på grund av ökat kreatinfosfokinas.

Förhöjt blodtryck

I studie 445-102 var den maximala ökningen från baslinjen i genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck 3,5 mmHg respektive 1,9 mmHg hos ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter (baslinjevärden: 113 mmHg systoliskt och 69 mmHg diastoliskt), och 0,9 mmHg respektive 0,5 mmHg hos placebobehandlade patienter (baslinjevärden: 114 mmHg systoliskt och 70 mmHg diastoliskt).

Andelen patienter som hade systoliskt blodtryck > 140 mmHg eller diastoliskt blodtryck > 90 mmHg vid minst två tillfällen var 5,0 % respektive 3,0 % hos ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter jämfört med 3,5 % respektive 3,5 % hos placebobehandlade patienter.

Pediatrisk population

Ivakaftor som monoterapi

Säkerhetsdata för ivakaftor som monoterapi i 24 veckor utvärderades hos 43 patienter i åldern 1 månad upp till 24 månader (7 av dem var under 4 månader), 34 patienter i åldern 2 år upp till 6 år, 61 patienter i åldern 6 år upp till 12 år och 94 patienter i åldern 12 år upp till 18 år.

Säkerhetsprofilen för ivakaftor (som monoterapi eller i en kombinationsregim) är i allmänhet överensstämmande mellan pediatriska patienter och är också överensstämmande med vuxna patienter.

Incidensen för transaminasförhöjningar (ALAT eller ASAT) observerades i studierna 770-103, 770-111 och 770-110 (patienter i åldern 6 upp till 12 år), studie 770-108 (patienter i åldern 2 år upp till 6 år) och studie 770-124 (patienter i åldern 1 månad upp till 24 månader) beskrivs i tabell 5. I placebokontrollerade studier var incidensen för transaminasförhöjningar likvärdiga mellan behandling med ivakaftor (15,0 %) och placebo (14,6 %). Maximala ökningar på leverfunktionstester var generellt högre hos pediatriska patienter än hos äldre patienter. Bland alla populationerna återgick de största förhöjningarna i leverfunktionstester till baslinjenivåerna efter ett avbrott och i nästan samtliga fall där doseringen avbröts på grund av förhöjda transaminaser och därefter återupptogs kunde doseringen av ivakaftor återupptas med framgång (se avsnitt 4.4). Fall som tydde på återkommande reaktioner observerades.

I studie 770-108 avbröts ivakaftor permanent hos en patient. I studie 770-124, i kohorten av patienter i åldern 1 månad upp till 4 månader, hade en 1 månad gammal patient (14,3 %) transaminasvärden på ALAT > 8 × ULN och ASAT > 3 till ⩽ 5 × ULN, vilket ledde till att ivakaftorbehandlingen avbröts (se avsnitt 4.4 för behandling av förhöjda transaminaser).

Tabell 5: Transaminasförhöjningar hos patienter i åldern 1 månad upp till 12 år som behandlades med ivakaftor som monoterapi

Åldersgrupp	**n**	**% av patienterna > 3 × ULN**	**% av patienterna > 5 × ULN**	**% av patienterna > 8 × ULN**
6 upp till 12 år	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 upp till 6 år	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
1 upp till 24 månader	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
1 upp till 12 månader	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor

Säkerheten för tezakaftor/ivakaftor i kombination med ivakaftor utvärderades hos 124 patienter i åldern 6 år upp till 12 år. Dosen tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg och ivakaftor 150 mg har inte undersökts i kliniska studier hos barn i åldern 6 år upp till 12 år som väger 30 till < 40 kg.

Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande mellan barn och ungdomar och är också överensstämmande med vuxna patienter.

I den 24 veckor långa, öppna fas 3-studien på patienter i åldern 6 år upp till 12 år (studie 661-113 del B, n = 70) var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och > 3 × ULN 1,4 %, 4,3 % respektive 10,0 %. Ingen patient som behandlades med tezakaftor/ivakaftor fick en transaminashöjning > 3 × ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin > 2 × ULN, eller avbröt behandlingen med tezakaftor/ivakaftor på grund av förhöjda transaminaser. En patient avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser och återupptog därefter behandlingen med tezakaftor/ivakaftor med framgång (se avsnitt 4.4 för hantering av förhöjda transaminaser).

Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Säkerhetsdata för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor i kombination med ivakaftor i studierna 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 och 445-111 utvärderades hos 228 patienter i åldern 2 år upp till 18 år. Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande mellan pediatriska och vuxna patienter.

I studie 445-106 på patienter i åldern 6 år upp till 12 år var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och > 3 × ULN 0,0 %, 1,5 % respektive 10,6 %. Ingen patient som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor fick en transaminashöjning > 3 × ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin > 2 × ULN, eller avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4).

I studie 445-111 på patienter i åldern 2 år upp till 6 år var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och > 3 × ULN 1,3 %, 2,7 % respektive 8,0 %. Ingen patient som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor fick en transaminashöjning > 3 × ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin > 2 × ULN, eller avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4).

Hudutslag
I studie 445-111 på patienter i åldern 2 år upp till 6 år fick 15 (20,0 %) försökspersoner minst 1 händelse med hudutslag, varav 4 (9,8 %) var kvinnor och 11 (32,4 %) var män.

Linsgrumling
En patient fick linsgrumling som biverkning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns ingen specifik antidot för överdosering av ivakaftor. Behandlingen av överdosering består av allmänna stödåtgärder, däribland övervakning av vitala parametrar, leverfunktionstester och observation av patientens kliniska status.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid sjukdomar i andningsorganen, ATC-kod: R07AX02

Verkningsmekanism

Ivakaftor är en förstärkare av CFTR-proteinet, dvs. ivakaftor *in vitro* ökar CFTR-kanalregleringen för att förbättra kloridtransporten vid specificerade regleringsmutationer (såsom anges i avsnitt 4.1) med minskad sannolikhet för öppen kanal jämfört med normalt CFTR. Ivakaftor ökade också sannolikheten för öppen kanal hos *R117H-CFTR*, som både har låg sannolikhet för öppen kanal (grind) och minskad strömamplitud (konduktans) i kanalen. *G970R*-mutationen ger upphov till en splitsningsdefekt som leder till marginellt till inget CFTR-protein på cellytan, vilket kan förklara de resultat som setts hos försökspersoner i studie 770-111 (se data under Farmakodynamisk effekt och Klinisk effekt och säkerhet).

In vitro-svar vid ”patch clamp”-experiment på en kanal där man använder membranbitar från gnagar-celler som uttrycker mutanta CFTR-former överensstämmer inte nödvändigtvis med farmakodynamiska svar *in vivo* (t.ex. svettklorid) eller klinisk nytta. Den exakta mekanismen som leder till att ivakaftor potentierar regleringsaktiviteten för normala och vissa mutanta CFTR-former har inte klarlagts helt.

Farmakodynamisk effekt

Ivakaftor som monoterapi

I studie 770-102 och 770-103 på patienter med *G551D*-mutation i en allel i *CFTR*-genen ledde ivakaftor till snabb (15 dagar), avsevärd (medelförändringen i svettklorid från utgångsvärdet till och med vecka 24 var −48 mmol/l [95 % KI: −51, −45] respektive −54 mmol/l [95 % KI: −62, −47]), och bevarade (till och med 48 veckor) reduktionerna av svettkloridkoncentration.

I studie 770-111, del 1 på patienter som hade en icke-*G551D*-mutation i *CFTR*-genen ledde behandling med ivakaftor till en snabb (15 dagar) och avsevärd genomsnittlig förändring från utgångsvärdet för svettklorid på −49 mmol/l (95 % KI: −57; −41) efter 8 veckors behandling. Hos patienter med *G970R-CFTR*-mutationen var medelvärdet (SD) för absolut förändring av svettklorid vid vecka 8 −6,25 (6,55) mmol/l. Liknande resultat som i del 1 sågs i del 2 av studien. Vid uppföljningsbesöket vid 4 veckor (4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor avslutats) tenderade de genomsnittliga svettkloridvärdena för varje grupp att nå nivåerna före behandling.

I studie 770-110 på patienter i åldern 6 år eller äldre med CF som hade en *R117H*-mutation i *CFTR*-genen var behandlingsskillnaden i genomsnittlig förändring i svettkloridvärden från studiestart till och med vecka 24 −24 mmol/l (95 % KI: −28, −20). I subgruppsanalyser efter ålder var behandlingsskillnaden −21,87 mmol/l (95 % KI: −26,46, −17,28) hos patienter i åldern 18 år eller äldre, och −27,63 mmol/l (95 % KI: −37,16, −18,10) hos patienter i åldern 6 till 11 år. Två patienter i åldern 12–17 år rekryterades till denna studie.

Ivakaftor i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor

I studie 661-106 (patienter som var homozygota för *F508del*-mutationen) var behandlingsskillnaden mellan ivakaftor i kombination med tezakaftor/ivakaftor och placebo i genomsnittlig absolut förändring från baslinjen i svettklorid till och med vecka 24 −10,1 mmol/l (95 % KI: −11,4, −8,8).

I studie 661-108 (patienter som var heterozygota för *F508del*-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående CFTR-aktivitet) var behandlingsskillnaden i genomsnittlig absolut förändring från baslinjen i svettklorid till och med vecka 8, −9,5 mmol/l (95 % KI: −11,7, −7,3)

mellan tezakaftor/ivakaftor i kombination med ivakaftor och placebo, och −4,5 mmol/l (95 % KI: −6,7, −2,3) mellan ivakaftor och placebo.

I studie 661-115 (patienter i åldern 6 år upp till 12 år som var homozygota eller heterozygota för *F508del*-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående CFTR-aktivitet) var den genomsnittliga absoluta förändringen inom behandlingen i svettklorid från baslinjen till vecka 8 −12,3 mmol/l (95 % KI: -15,3; -9,3) i tezakaftor/ivakaftor-gruppen.

Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

I studie 445-102 (patienter med en *F508del*-mutation på en allel och en mutation på den andra allelen som predikterar antingen ingen produktion av ett CFTR-protein eller ett CFTR-protein som inte transporterar klorid och inte svarar på ivakaftor och tezakaftor/ivakaftor (minimal funktionsmutation) *in vitro*), var behandlingsskillnaden för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor jämfört med placebo för genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 −41,8 mmol/l (95 % KI: −44,4, −39,3).

I studie 445-103 (patienter som var homozygota för *F508del*-mutationen), var behandlingsskillnaden för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor jämfört med tezakaftor/ivakaftor för genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen till vecka 4 −45,1 mmol/l (95 % KI: −50,1, −40,1).

I studie 445-104 (patienter heterozygota för *F508del*-mutationen och en mutation på den andra allelen med en grinddefekt eller kvarstående CFTR-aktivitet), var behandlingsskillnaden för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor jämfört med kontrollgruppen (gruppen med ivakaftor som monoterapi eller gruppen med tezakaftor/ivakaftor i kombination med ivakaftor) för genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen till och med vecka 8 −23,1 mmol/l (95 % KI: −26,1, −20,1).

I studie 445-106 (patienter i åldern 6 år upp till 12 år som var homozygota för *F508del*-mutationen eller heterozygota för *F508del*-mutationen) och en minimal funktionsmutation, var genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen (n = 62) till och med vecka 24 (n = 60) -60,9 mmol/l (95 % KI: -63,7, -58,2)*. Den genomsnittliga absoluta förändringen i svettklorid från baslinjen till och med vecka 12 (n = 59) var -58,6 mmol/l (95 % KI: -6,1; -56,1).
* Inte alla deltagare som ingick i analyserna hade data tillgängliga för alla uppföljningsbesök, särskilt inte från vecka 16 och framåt. Möjligheten att samla in data vecka 24 försvårades av covid-19-pandemin. Data för vecka 12 påverkades mindre av pandemin.

I studie 445-116 (patienter i åldern 6 år till yngre än 12 år som var heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation) var den genomsnittliga behandlingsskillnaden enligt LS för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor i kombination med ivakaftorgruppen jämfört med placebo för den absoluta förändringen i svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 var -51,2 mmol/l (95 % KI: -55,3; -47,1).

Klinisk effekt och säkerhet

Ivakaftor som monoterapi

Studie 770-102 och 770-103: studier hos patienter med CF med G551D-mutationer

Effekten av ivakaftor har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier i fas 3 på kliniskt stabila CF-patienter som hade *G551D*-mutationen i *CFTR*-genen i minst en allel och en predikterad $FEV_1 \geq 40$ %.

Patienter i båda studierna randomiserades 1:1 till att i 48 veckor få antingen 150 mg ivakaftor eller placebo var tolfte timme tillsammans med mat som innehåller fett som tillägg till deras förskrivna CF-behandlingar (t.ex. tobramycin, dornas alfa). Det var inte tillåtet att använda inhalerad hyperton natriumklorid.

I studie 770-102 utvärderades 161 patienter i åldern 12 år och äldre; 122 (75,8 %) patienter hade *F508del*-mutationen i den andra allelen. Vid studiens början använde patienterna i placebogruppen vissa läkemedel mer frekvent än i ivakaftor-gruppen. I dessa läkemedel ingick dornas alfa (73,1 % mot 65,1 %), salbutamol (53,8 % mot 42,2 %), tobramycin (44,9 % mot 33,7 %) och salmeterol/flutikason (41,0 % mot 27,7 %). Vid studiens början var predikterad genomsnittlig FEV_1 63,6 % (intervall: 31,6 % till 98,2 %), och genomsnittlig ålder var 26 år (intervall: 12 till 53 år).

I studie 770-103 utvärderades 52 patienter i åldern 6 till 11 år vid screening; medelvikt (SD) var 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) patienter hade *F508del*-mutationen i den andra allelen. Vid studiens början var predikterad genomsnittlig FEV_1 84,2 % (intervall: 44,0 % till 133,8 %) och genomsnittlig ålder var 9 år (intervall: 6 till 12 år); 8 (30,8 %) patienter i placebogruppen och 4 (15,4 %) patienter i ivakaftor-gruppen hade en FEV_1 som var lägre än 70 % av den som predikterades vid studiens början.

Det primära effektmåttet i båda studierna var den genomsnittliga absoluta förändringen från utgångsvärdet i procent predikterad FEV_1 under 24 veckors behandling.

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV_1 från studiens början till och med vecka 24 var 10,6 procentenheter (8,6; 12,6) i studie 770-102 och 12,5 procentenheter (6,6; 18,3) i studie 770-103. Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga relativa förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV_1 från studiens början till och med vecka 24 var 17,1 % (13,9; 20,2) i studie 770-102 och 15,8 % (8,4; 23,2) i studie 770-103. Den genomsnittliga förändringen från studiens början till och med vecka 24 i FEV_1 (liter) var 0,37 liter i ivakaftor-gruppen och 0,01 liter i placebogruppen i studie 770-102, och 0,30 liter i ivakaftor-gruppen och 0,07 liter i placebogruppen i studie 770-103. I båda studierna skedde debuten av förbättringar i FEV_1 snabbt (dag 15) och höll i sig under 48 veckor.

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV_1 från studiens början till och med vecka 24 för patienter i åldern 12 till 17 år i studie 770-102 var 11,9 procentenheter (5,9; 17,9). Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV_1 från studiens början till och med vecka 24 för patienter med en vid studiens början predikterad FEV_1 på mer än 90 % i studie 770-103 var 6,9 procentenheter (–3,8; 17,6).

Resultaten för de kliniskt relevanta sekundära effektmåtten visas i tabell 6.

Tabell 6: Effekt av ivakaftor på andra effektmått i studie 770-102 och 770-103

	Studie 770--102		Studie 770-103	
Effektmått	**Behandlings-differens[a] (95 % KI)**	***P*-värde**	**Behandlings-differens[a] (95 % KI)**	***P*-värde**
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början i CFQ-R[b] respiratorisk domän (poäng)[c]				
Till och med vecka 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (–1,4; 13,5)	0,1092
Till och med vecka 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (–1,6; 11,8)	0,1354
Relativ risk för lungexacerbation				
Till och med vecka 24	0,40[d]	0,0016	Ej relevant	Ej relevant
Till och med vecka 48	0,46[d]	0,0012	Ej relevant	Ej relevant
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början av kroppsvikt (kg)				
Vid vecka 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Vid vecka 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början av BMI (kg/m^2)				
Vid vecka 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Vid vecka 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Genomsnittlig förändring från studiens början av z-värde				
Vikt för åldern, z-värde vid vecka 48[e]	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI för åldern, z-värde vid vecka 48[e]	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

KI: Konfidensintervall; Ej relevant: ej analyserat på grund av låg incidens av händelser

[a] Behandlingsdifferens = effekt av ivakaftor – effekt av placebo

[b] CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised är ett sjukdomsspecifikt, hälsorelaterat mätverktyg för livskvalitet vid CF.

[c] Data för studie 770-102 sammanställdes från CFQ-R för vuxna/ungdomar och CFQ-R för barn i åldern 12 till 13 år. Data för studie 770-103 erhölls från CFQ-R för barn i åldern 6 till 11 år.

[d] Riskkvot för tid fram till första lungexacerbation

[e] För patienter under 20 år (CDC-tillväxttabeller)

Studie 770-111: studie på patienter med CF med icke-G551D-mutationer

Studie 770-111 var en tvådelad, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad överkorsningsstudie i fas 3 (del 1), följd av en 16-veckors öppen förlängningsperiod (del 2) för att utvärdera effekt och säkerhet för ivakaftor hos patienter med CF i åldern 6 år och äldre som hade en *G970R*- eller icke-*G551D*-mutation i *CFTR*-genen (*G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P* eller *G1349D*).

I del 1 randomiserades patienterna 1:1 till att få antingen 150 mg ivakaftor eller placebo var tolfte timme tillsammans med fettinnehållande mat i 8 veckor som tillägg till deras förskrivna CF-behandlingar och de gick över till den andra behandlingen under de andra 8 veckorna efter en 4- till 8-veckors behandlingsfri (washout) period. Det var inte tillåtet att använda inhalerad hyperton koksaltlösning. I del 2 fick alla patienter ivakaftor såsom anges i del 1 i ytterligare 16 veckor. Durationen av kontinuerlig ivakaftor-behandling var 24 veckor för patienter som randomiserades till del 1 med behandlingssekvensen placebo/ivakaftor och 16 veckor för patienter som randomiserades till del 1 med behandlingssekvensen ivakaftor/placebo.

Trettionio patienter (genomsnittlig ålder 23 år) med utgångsvärde för predikterad $FEV_1 \geq 40$ % (genomsnittlig predikterad FEV_1 78 % [spridning: 43 % till 119 %]) rekryterades. Sextiotvå procent (24/39) av dem hade *F508del-CFTR*-mutationen i den andra allelen. Totalt 36 patienter fortsatte i del 2 (18 per behandlingssekvens).

I del 1 av studie 770-111 var genomsnittlig procentuell predikterad FEV_1 vid studiestart hos placebobehandlade patienter 79,3 %, medan detta värde var 76,4 % hos ivakaftor-behandlade patienter Det genomsnittliga totala värdet efter studiestart var 76,0 % respektive 83,7 %. Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 8 av procentuell predikterad FEV_1 (primärt effektmått) var 7,5 % under ivakaftor-perioden och −3,2 % under placeboperioden. Den observerade behandlingsdifferensen (95 % KI) mellan ivakaftor och placebo var 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0{,}0001$).

Effekten av ivakaftor hos den totala populationen i studie 770-111 (inklusive de sekundära effektmåtten absolut förändring av BMI vid 8 veckors behandling och absolut förändring av poängen i den respiratoriska domänen av CFQ-R till och med 8 veckors behandling) och efter individuell mutation (absolut förändring av svettklorid och procentuell predikterad FEV_1 vid vecka 8) visas i tabell 7. Baserat på kliniska (procentuell predikterad FEV_1) och farmakodynamiska (svettklorid) svar på ivakaftor kunde effekt hos patienter med *G970R*-mutationen inte fastställas.

Tabell 7: Effekt av ivakaftor med avseende på effektvariabler i den totala populationen och på specifika *CFTR*-mutationer

Absolut förändring av procentuell predikterad FEV_1	**BMI (kg/m^2)**	**CFQ-R respiratorisk domän (poäng)**
Till och med vecka 8	**Vid vecka 8**	**Till och med vecka 8**
Alla patienter (n=39) Resultaten visas som genomsnittlig (95 % KI) förändring från studiestart, ivakaftor-behandlade jämfört med placebobehandlade patienter:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)

Patienter grupperade efter mutationstyp (n)
Resultaten visar genomsnittlig (minimal, maximal) förändring från studiestart för ivakaftor-behandlade patienter vid vecka 8*:

Mutation (n)	**Absolut förändring av svettklorid (mmol/l)**	**Absolut förändring av procentuell predikterad FEV_1 (procentenheter)**
	Vid vecka 8	**Vid vecka 8**
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)

* Statistisk analys gjordes inte på grund av litet antal individuella mutationer.
† Visar resultat från den enda patienten med *G551S*-mutation med data vid tidpunkten 8 veckor.
†† n=3 för analysen av absolut förändring av svettklorid.
\# Ger upphov till en splitsningsdefekt som leder till marginellt till inget CFTR-protein på cellytan.

I del 2 av studie 770-111 var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen i procentuell predikterad FEV_1 efter 16 veckor (patienter som randomiserades till behandlingssekvensen ivakaftor/placebo i del 1) med kontinuerlig ivakaftor-behandling 10,4 % (13,2 %). Vid uppföljningsbesöket 4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor hade avslutats var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen i procentuell predikterad FEV_1 från del 2 vecka 16 −5,9 % (9,4 %). Hos patienter som randomiserades till behandlingssekvensen placebo/ivakaftor i del 1 förekom ytterligare en genomsnittlig (SD)

förändring på 3,3 % (9,3 %) av procentuell predikterad FEV_1 efter ytterligare 16 veckors behandling med ivakaftor. Vid uppföljningsbesöket 4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor hade avslutats var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV_1 från del 2 vecka 16 −7,4 % (5,5 %).

Studie 770-104: studie på CF-patienter med F508del-mutationen i CFTR-genen

Studie 770-104 (del A) var en 16 veckor lång, 4:1-randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie i fas 2 av ivakaftor (150 mg var tolfte timme) på 140 CF-patienter som var 12 år och äldre och var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen och hade en predikterad FEV_1 ≥ 40 %.

Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiens början till och med vecka 16 i procent predikterad FEV_1 (primärt effektmått) var 1,5 procentenheter i ivakaftor-gruppen och -0,2 procentenheter i placebogruppen. Den beräknade behandlingsdifferensen för ivakaftor jämfört med placebo var 1,7 procentenheter (95 % KI: –0,6; 4,1); denna differens var inte statistiskt signifikant (P = 0,15).

Studie 770-105: öppen förlängningsstudie

I studie 770-105 fick patienter som fullföljde behandling med placebo i studie 770-102 och 770-103 byta till ivakaftor, medan patienter med ivakaftor fortsatte att få det i minst 96 veckor, dvs. behandlingslängden med ivakaftor var minst 96 veckor för patienter i placebo/ivakaftor-gruppen och minst 144 veckor för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen.

Etthundrafyrtiofyra (144) patienter från studie 770-102 överfördes till studie 770-105: 67 i placebo/ivakaftor-gruppen och 77 i ivakaftor/ivakaftor-gruppen. Fyrtioåtta (48) patienter från studie 770-103 överfördes till studie 770-105: 22 i placebo/ivakaftor-gruppen och 26 i ivakaftor/ivakaftor-gruppen.

Tabell 8 visar resultaten för den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV_1 för båda patientgrupperna. För patienter i placebo/ivakaftor-gruppen är procentuell predikterad FEV_1 vid studiestart densamma som i studie 770--05, medan för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen är värdet vid studiestart detsamma som i studie 770-102 och 770-103.

Tabell 8: Effekt av ivakaftor på procentuell predikterad FEV_1 i studie 770-105

Ursprunglig studie och behandlingsgrupp	**Duration av ivakaftor-behandling (veckor)**	**Absolut förändring från utgångsvärdet av procentuell predikterad FEV_1 (procentenheter)**	
		n	**Medelvärde (SD)**
Studie 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)
Studie 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)

* Behandling skedde under blind, kontrollerad, 48-veckors fas 3-studie.

† Förändring från tidigare studies utgångsvärde efter 48 veckors placebobehandling.

När den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV_1 jämförs med utgångsvärdet i studie 770-105 för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen (n=72) som överfördes från

studie 770-102 var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV_1 0,0 % (9,05), medan denna siffra för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen (n=25) som överfördes från studie 770-103 var 0,6 % (9,1). Detta visar att patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen behöll den förbättring som sågs i vecka 48 i den första studien (dag 0 till och med vecka 48) av procentuell predikterad FEV_1 till och med vecka 144. Det var inga ytterligare förbättringar i studie 770-105 (vecka 48 till och med vecka 144).

För patienter i placebo/ivakaftor-gruppen från studie 770-102 var den årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer högre i den första studien när patienterna fick placebo (1,34 händelser/år) än under den följande studie 770-105 när patienterna överfördes till ivakaftor (0,48 händelser/år dag 1 till vecka 48, och 0,67 händelser/år vecka 48 till 96). För patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen från studie 770-102 var den årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer 0,57 händelser/år dag 1 till vecka 48 när patienterna fick ivakaftor. När de överfördes till studie 770-105 var den årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer 0,91 händelser/år dag 1 till vecka 48 och 0,77 händelser/år vecka 48 till 96.

För patienter som överfördes från studie 770-103 var antalet händelser generellt lågt.

Studie 770-110: studie av patienter med CF med en R117H-mutation i CFTR-genen

Studie 770-110 utvärderade 69 patienter i åldern 6 år eller äldre, 53 (76,8 %) patienter hade *F508del*-mutationen i den andra allelen. Den bekräftade *R117H*-poly-T-varianten var *5T* hos 38 patienter och *7T* hos 16 patienter. Vid studiestart var den genomsnittliga predikterade FEV_1 73 % (spridning: 32,5 % till 105,5 %) och den genomsnittliga åldern var 31 år (spridning: 6 till 68 år). Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 24 av procentuell predikterad FEV_1 (primärt effektmått) var 2,57 procentenheter i ivakaftor-gruppen och 0,46 procentenheter i placebogruppen. Den uppskattade behandlingsskillnaden för ivakaftor jämfört med placebo var 2,1 procentenheter (95 % KI: −1,1; 5,4).

En förplanerad subgruppsanalys genomfördes på patienter i åldern 18 år och äldre (26 patienter som fick placebo och 24 patienter som fick ivakaftor). Behandling med ivakaftor resulterade i en genomsnittlig absolut förändring av procentuell predikterad FEV_1 till och med vecka 24 på 4,5 procentenheter i ivakaftor-gruppen mot −0,46 procentenheter i placebogruppen. Den uppskattade behandlingsskillnaden för ivakaftor jämfört med placebo var 5,0 procentenheter (95 % KI: 1,1; 8,8).

I en subgruppsanalys på patienter med en bekräftad genetisk *R117H-5T*-variant var skillnaden i den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 24 i procent predikterad FEV_1 mellan ivakaftor och placebo 5,3 % (95 % KI: 1,3; 9,3). Hos patienter med en bekräftad genetisk *R117H-7T*-variant var behandlingsskillnaden mellan ivakaftor och placebo 0,2 % (95 % KI: −8,1; 8,5).

För sekundära effektvariabler observerades inga behandlingsskillnader för ivakaftor jämfört med placebo i absolut förändring från studiestart av BMI vid vecka 24 eller tid till den första lungexacerbationen. Behandlingsskillnader observerades i absolut förändring av poängen i den respiratoriska domänen CFQ-R till och med vecka 24 (behandlingsskillnaden med ivakaftor mot placebo var 8,4 [95 % KI: 2,2; 14,6] poäng) och för den genomsnittliga förändringen från studiestart av svettkloridvärdet (se Farmakodynamisk effekt).

Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Effekten och säkerheten av ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor hos patienter med CF i åldern 12 år och äldre bedömdes i två kliniska studier: en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor på 504 patienter som var homozygota för *F508del*-mutationen (studie 661-106); och en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad och ivakaftorkontrollerad överkorsningsstudie på 2 perioder och 3 behandlingar under 8 veckor på 244 patienter som var heterozygota för *F508del*-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående CFTR-aktivitet (studie 661-108). Säkerhet och effekt på lång sikt för kombinationsregimen bedömdes även hos båda patientpopulationerna i en öppen övergångs-, långtids-

och förlängningsstudie under 96 veckor (studie 661-110). Se produktresumén för tezakaftor/ivakaftor för ytterligare data.

Effekten och säkerheten för ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor hos patienter i åldern 12 år och äldre uppvisades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studier (patienterna var heterozygota för *F508del*-mutation och en mutation med minimal funktion på den andra allelen, n=403) och aktivkontrollerade studier (patienterna var homozygota för *F508del*-mutation, n=107, eller heterozygota för *F508del*-mutation och en mutation med grinddefekt eller kvarstående CFTR-aktivitet på den andra allelen, n=258), som varade i 24 (studie 445-102), 4 (studie 445-103) respektive 8 veckor (studie 445-104). Patienter från samtliga studier var lämpliga att ingå i öppna förlängningsstudier för långtidsuppföljning (studie 445-105 eller studie 445-110). Se produktresumén för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor för ytterligare data.

Pediatrisk population

Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor

Effekten och säkerheten hos patienter i åldern 6 år upp till 12 år (genomsnittlig ålder 8,6 år) undersöktes i en dubbelblind fas 3-prövning (studie 661-115) under 8 veckor på 67 patienter som randomiserades 4:1 till antingen ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor eller en blindad grupp. 42 patienter var homozygota för *F508del*-mutationen (F/F) och 12 var heterozygota för *F508del*-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående *CFTR*-aktivitet (F/RF). Patienterna var lämpliga att ingå i en öppen övergångsstudie under 96 veckor (studie 661-116 del A). Se produktresumén för tezakaftor/ivakaftor för ytterligare data.

Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Farmakokinetiken och säkerheten hos patienter i åldern 6 år till yngre än 12 år (n = 66) samt i åldern 2 år upp till 6 år (n = 75) som har minst en *F508del*-mutation undersöktes i två öppna studier under 24 veckor (studie 445-106 och studie 445-116). Se produktresumén för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor för ytterligare data.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för ivakaftor är likartad hos friska, vuxna försökspersoner och CF-patienter.

Efter oral administrering av en engångsdos på 150 mg till friska försökspersoner som ätit, var genomsnitt (± SD) för AUC och C_{max} 10,60 (5,26) µg timme/ml respektive 0,768 (0,233) µg/ml. Efter varje 12-timmarsdosering nåddes steady state-plasmakoncentrationer av ivakaftor vid dag 3 till 5, med en ackumuleringskvot som varierade mellan 2,2 och 2,9.

Absorption

Efter flera orala dosadministreringar av ivakaftor ökade exponeringen för ivakaftor generellt med dosering från 25 mg var tolfte timme till 450 mg var tolfte timme. När det gavs med mat som innehåller fett ökade exponeringen för ivakaftor ungefär 2,5- till 4-faldigt. Vid samtidig administrering med tezakaftor och elexakaftor var ökningen i AUC likvärdig (ungefär 3-faldig respektive 2,5- till 4-faldig). Ivakaftor, som administreras som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, ska därför administreras tillsammans med mat som innehåller fett. Medianen (intervallet) för t_{max} är cirka 4,0 (3,0; 6,0) timmar när patienten har ätit.

Ivakaftor granulat (2 × 75 mg dospåsar) hade liknande biotillgänglighet som 150 mg-tabletten när det gavs tillsammans med mat som innehåller fett till friska vuxna försökspersoner. Geometriska minstakvadratmedelvärden (90 % KI) för granulat i förhållande till tabletterna var 0,951 (0,839; 1,08) för AUC_{0-oo} och 0,918 (0,750; 1,12) för C_{max}. Effekten av kosten på ivakaftor-absorption är liknande för båda beredningarna, dvs. tabletter och granulat.

Distribution

Ivakaftor är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, främst till alfa-1-surt glykoprotein och albumin. Ivakaftor binds inte till humana röda blodkroppar. Efter oral administrering av ivakaftor 150 mg var tolfte timme i 7 dagar till friska försökspersoner som hade ätit var genomsnittet (± SD) för skenbar distributionsvolym 353 (122) liter.

Metabolism

Ivakaftor har en omfattande metabolisering hos människa. *In vitro*- och *in vivo*-data indicerar att ivakaftor främst metaboliseras av CYP3A. M1 och M6 är de två främsta metaboliterna av ivakaftor hos människa. M1 har cirka en sjättedel av styrkan för ivakaftor och anses vara farmakologiskt aktiv. M6 har mindre än en femtiondedel av styrkan för ivakaftor och anses inte vara farmakologiskt aktiv.

Effekten av den heterozygota genotypen CYP3A4*22 på exponeringen för ivakaftor, tezakaftor och elexakaftor är överensstämmande med effekten för samtidig administrering av en svag CYP3A4-hämmare, vilket inte är kliniskt relevant. Ingen dosjustering för ivakaftor, tezakaftor eller elexakaftor anses nödvändig. Effekten hos patienter med den homozygota genotypen CYP3A4*22 förväntas vara starkare. Det saknas emellertid data för dessa patienter.

Eliminering

Efter oral administrering till friska försökspersoner eliminerades största delen av ivakaftor (87,8 %) i feces efter metabol omvandling. De främsta metaboliterna M1 och M6 står för cirka 65 % av den totala eliminerade dosen med 22 % som M1 och 43 % som M6. Det skedde en försumbar utsöndring av ivakaftor i urinen som oförändrad modersubstans. Den skenbara terminala halveringstiden var cirka 12 timmar efter en engångsdos när patienten hade ätit. Skenbar clearance (CL/F) av ivakaftor var likartad för friska försökspersoner och CF-patienter. Genomsnittlig (± SD) CL/F för en engångsdos på 150 mg var 17,3 (8,4) liter/timme för friska försökspersoner.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för ivakaftor är i allmänhet linjär med avseende på tids- eller dosintervall från 25 mg till 250 mg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Efter en engångsdos på 150 mg ivakaftor hade vuxna försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7 till 9) likartad ivakaftor-C_{max} (genomsnitt [± SD] på 0,735 [0,331] µg/ml), men en cirka tvåfaldig ökning av ivakaftor-AUC_{0-g} (genomsnitt [± SD] på 16,80 [6,14] µg timme/ml) jämfört med friska försökspersoner med motsvarande demografiska uppgifter. Simuleringar avseende prediktering av exponeringen för ivakaftor vid steady state visade att om dosen minskades från 150 mg var tolfte timme till 150 mg en gång per dag, skulle vuxna med måttligt nedsatt leverfunktion få värden för C_{min} vid steady state som var jämförbara med värden som erhölls med en dos på 150 mg var tolfte timme hos vuxna utan nedsatt leverfunktion.

Hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7 till 9), ökade ivakaftor-AUC med cirka 50 % efter flera doser under 10 dagar av antingen tezakaftor och ivakaftor eller ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor.

Påverkan av svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, poäng 10 till 15) på farmakokinetiken för ivakaftor har inte studerats. Omfattningen av ökningen av exponeringen för dessa patienter är inte känd men väntas vara högre än vad som observerats hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

För vägledning om lämplig användning och dosmodifiering, se tabell 3 i avsnitt 4.2.

Nedsatt njurfunktion

Inga farmakokinetiska studier har utförts med ivakaftor på patienter med nedsatt njurfunktion. I en human farmakokinetisk studie med ivakaftor monoterapi skedde en minimal eliminering av ivakaftor och dess metaboliter i urin (endast 6,6 % av total radioaktivitet återfanns i urinen). Det skedde en försumbar utsöndring av ivakaftor i urin som oförändrad modersubstans (mindre än 0,01 % efter en oral engångsdos på 500 mg).

Inga dosjusteringar rekommenderas för lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas när ivakaftor administreras till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Etnicitet

Etnicitet hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för ivakaftor hos vita (n=379) och icke-vita (n=29) patienter baserat på farmakokinetisk populationsanalys.

Kön

De farmakokinetiska parametrarna för ivakaftor är jämförbara för män och kvinnor.

Äldre

Kliniska studier på ivakaftor inbegrep inte tillräckligt antal patienter över 65 års ålder för att fastställa huruvida de farmakokinetiska parametrarna motsvarar eller inte motsvarar de som gäller för yngre vuxna.

De farmakokinetiska parametrarna för ivakaftor i kombination med tezakaftor hos äldre (65-72 år) är jämförbara med de hos yngre vuxna.

<u>Pediatrisk population</u>

Predikterad exponering för ivakaftor baserat på observerade ivakaftor-koncentrationer i fas 2- och 3-studier som fastställts med hjälp av kompartmentanalys presenteras enligt åldersgrupp i tabell 9.

Tabell 9: Medelexponering (SD) för ivakaftor efter åldersgrupp

Åldersgrupp	Dos	$C_{min, ss}$ (µg/ml)	AUC_{0-12h} (µg·h/ml)
1 månad upp till 2 månader (≥ 3 kg)*	13,4 mg var 24:e timme	0,300 (0,221)†	5,84 (2,98)†
2 månader upp till 4 månader (≥ 3 kg)*	13,4 mg var 12:e timme	0,406 (0,266)†	6,45 (3,43)†
4 månader upp till 6 månader (≥ 5 kg)*	25 mg var 12:e timme	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 månader upp till 12 månader (≥ 5 kg till < 7 kg)‡	25 mg var 12:e timme	0,336	5,41
6 månader upp till 12 månader (7 kg till < 14 kg)	50 mg var 12:e timme	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 månader upp till 24 månader (7 kg till < 14 kg)	50 mg var 12:e timme	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 månader upp till 24 månader (≥ 14 kg till < 25 kg)	75 mg var 12:e timme	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2–5 år (< 14 kg)	50 mg var 12:e timme	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2–5 år (≥ 14 kg till < 25 kg)	75 mg var 12:e timme	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6–11 år§ (≥ 14 kg till < 25 kg)	75 mg var 12:e timme	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6–11 år§ (≥ 25 kg)	150 mg var 12:e timme	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12–17 år	150 mg var 12:e timme	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Vuxna (≥ 18 år)	150 mg var 12:e timme	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Patienter i åldern 1 månad upp till 6 månader hade en gestationsålder på ≥ 37 veckor.

† Exponeringen hos patienter i åldern 1 månad upp till 4 månader är uppskattad baserat på simuleringar från den fysiologiskt baserade farmakokinetiska modellen som innehåller data från den givna åldersgruppen.

‡ Värden baserade på data från en patient; standardavvikelse inte rapporterad.

§ Exponeringen hos 6–11-åringar är uppskattad baserat på simuleringar från den populationsfarmakokinetiska modellen med hjälp av data som erhållits för denna åldersgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Dräktighet och fertilitet

Ivakaftor förknippades med lätt sänkning av sädesblåsornas vikt, en sänkning av totalt fertilitetsindex och antalet dräktigheter hos honor som parats med behandlade hanar och markant reducerat antal corpora lutea och implantationsställen med påföljande reducerad genomsnittlig kullstorlek och genomsnittligt antal livskraftiga embryon per kull hos behandlade honor. Nivån av inga observerade biverkningar (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) för fertilitetsfynd ger en exponeringsnivå på ungefär 4 gånger den systemiska exponeringen för ivakaftor och dess metaboliter vid administrering som ivakaftor monoterapi hos vuxna människor vid maximal rekommenderad humandos (MRHD).
Överföring av ivakaftor via placenta observerades hos dräktiga råttor och kaniner.

Peri- och postnatal utveckling

Ivakaftor sänkte index för överlevnad och laktation och orsakade en reducering av ungarnas kroppsvikt. NOAEL för livskraftighet och tillväxt hos avkomman ger en exponeringsnivå på ungefär 3 gånger den systemiska exponeringen för ivakaftor och dess metaboliter vid administrering som ivakaftor monoterapi hos vuxna människor vid MRHD.

Studier på juvenila djur

Kataraktfynd sågs hos juvenila råttor som doserades från postnatal dag 7 till och med 35 vid exponeringsnivåer av ivakaftor på 0,22 gånger MRHD baserat på systemisk exponering för ivakaftor och dess metaboliter vid administrering som ivakaftor monoterapi. Detta fynd har inte setts hos foster från råtthonor som behandlades med ivakaftor på gestationsdag 7 till 17, hos råttungar som exponerades för ivakaftor via mjölkintag upp till postnatal dag 20, hos 7 veckor gamla råttor eller hos hundar som var 3,5 till 5 månader gamla som behandlades med ivakaftor. Det är okänt vilken potentiell relevans dessa fynd har för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Cellulosa, mikrokristallin
Laktosmonohydrat
Hypromellosacetatsuccinat
Kroskarmellosnatrium
Natriumlaurylsulfat (E487)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tablettdragering
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol (PEG 3350)
Talk
Indigokarmin aluminiumlack (E132)
Karnaubavax

Tryckfärg
Schellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol (E1520)
Ammoniaklösning, koncentrerad

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Termoformblister (polyklortrifluoretylen [PCTFE]/folie) eller en burk av högdensitetspolyetylen (HDPE) med en barnskyddande foliefodrad induktionsförslutning av polypropylen och molekylärsiktat torkmedel.

Kalydeco 75 mg filmdragerade tabletter

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:
- Förpackning med blisterkartor med 28 filmdragerade tabletter

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:
- Förpackning med blisterkartor med 28 filmdragerade tabletter
- Blisterförpackning med 56 filmdragerade tabletter
- Burk med 56 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/001
EU/1/12/782/002
EU/1/12/782/005
EU/1/12/782/007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 juli 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 29 april 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse
Kalydeco 25 mg granulat i dospåse
Kalydeco 50 mg granulat i dospåse
Kalydeco 59,5 mg granulat i dospåse
Kalydeco 75 mg granulat i dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 13,4 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 19,7 mg laktosmonohydrat.

Kalydeco 25 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 25 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 36,6 mg laktosmonohydrat.

Kalydeco 50 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 50 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 73,2 mg laktosmonohydrat.

Kalydeco 59,5 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 59,5 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 87,3 mg laktosmonohydrat.

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 75 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 109,8 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat i dospåse (granulat)

Vita till benvita granulat med cirka 2 mm diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kalydeco granulat är avsett

- som monoterapi för behandling av spädbarn från 1 månads ålder, småbarn och barn som väger från 3 kg upp till 25 kg med cystisk fibros (CF) och som har en *R117H-CFTR*-mutation eller en av följande regleringsmutationer (klass III) i *CFTR*-genen: *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* eller *S549R* (se avsnitt 4.4 och 5.1).
- i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor för behandling av cystisk fibros (CF) hos pediatriska patienter i åldern 2 år upp till 6 år, som har minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Kalydeco ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla cystisk fibros. Om patientens genotyp är okänd ska en noggrann och validerad genotypningsmetod användas innan behandling inleds för att bekräfta förekomsten av en av ovan angivna mutationer i minst en allel av *CFTR*-genen (se avsnitt 4.1). Den fas av poly-T-varianten som identifieras med *R117H*-mutationen ska bestämmas i enlighet med lokala kliniska rekommendationer.

<u>Dosering</u>

Doseringsrekommendationer visas i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsrekommendationer

Ålder	Vikt	Morgondos	Kvällsdos
Ivakaftor som monoterapi			
1 månad upp till 2 månader	≥ 3 kg	En dospåse med ivakaftor 13,4 mg granulat	Ingen kvällsdos
2 månader upp till 4 månader	≥ 3 kg	En dospåse med ivakaftor 13,4 mg granulat	En dospåse med ivakaftor 13,4 mg granulat
4 månader upp till 6 månader	≥ 5 kg	En dospåse med ivakaftor 25 mg granulat	En dospåse med ivakaftor 25 mg granulat
6 månader och äldre	≥ 5 kg till < 7 kg	En dospåse med ivakaftor 25 mg granulat	En dospåse med ivakaftor 25 mg granulat
	≥ 7 kg till < 14 kg	En dospåse med ivakaftor 50 mg granulat	En dospåse med ivakaftor 50 mg granulat
	≥ 14 kg till < 25 kg	En dospåse med ivakaftor 75 mg granulat	En dospåse med ivakaftor 75 mg granulat
	≥ 25 kg	Se produktresumén för Kalydeco tabletter för mer information.	

Ålder	Vikt	Morgondos	Kvällsdos
Ivakaftor i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor			
2 år upp till 6 år	10 kg till < 14 kg	En dospåse med ivakaftor 60 mg/tezakaftor 40 mg/elexakaftor 80 mg granulat	En dospåse med ivakaftor 59,5 mg granulat
	≥ 14 kg	En dospåse med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg granulat	En dospåse med ivakaftor 75 mg granulat

Morgon- och kvällsdosen ska tas med cirka 12 timmars mellanrum tillsammans med mat som innehåller fett (se Administreringssätt).

Glömd dos

Om 6 timmar eller mindre har passerat sedan den glömda morgon- eller kvällsdosen, ska patienten rekommenderas att ta den glömda dosen så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den vanliga planerade tiden. Om mer än 6 timmar har förflutit sedan den vanligen tas, ska patienten rekommenderas att vänta till nästa planerade dos.

Patienter som får Kalydeco i kombinationsregim ska uppmanas att inte ta mer än en dos av något av läkemedlen samtidigt.

Samtidig användning av CYP3A-hämmare

Vid samtidig administrering med måttliga eller starka CYP3A-hämmare ska dosen av ivakaftor justeras enligt beskrivningen i tabell 2 (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Tabell 2: Doseringsrekommendationer för samtidig användning med måttliga eller starka CYP3A-hämmare

Ålder/vikt	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare
Ivakaftor som monoterapi		
1 månad upp till 6 månader	**Användning rekommenderas inte.**	**Användning rekommenderas inte.**
6 månader och äldre, ≥ 5 kg till < 7 kg	En dospåse med ivakaftor 25 mg granulat en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En dospåse med ivakaftor 25 mg granulat två gånger per vecka. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
6 månader och äldre, ≥ 7 kg till < 14 kg	En dospåse med ivakaftor 50 mg granulat en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En dospåse med ivakaftor 50 mg granulat två gånger per vecka. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
6 månader och äldre, ≥ 14 kg till < 25 kg	En dospåse med ivakaftor 75 mg granulat en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En dospåse med ivakaftor 75 mg granulat två gånger per vecka. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
Ivakaftor i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor		
2 år upp till 6 år, 10 kg till < 14 kg	Alternera varje dag: • En dospåse med ivakaftor 60 mg/tezakaftor 40 mg/elexakaftor 80 mg granulat på morgonen den första dagen • En dospåse med ivakaftor 59,5 mg granulat på morgonen påföljande dag Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En dospåse med ivakaftor 60 mg/tezakaftor 40 mg/elexakaftor 80 mg granulat två gånger per vecka, med cirka 3 till 4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor.

Ålder/vikt	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare
2 år upp till 6 år, ⩾ 14 kg	Alternera varje dag: • En dospåse med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg granulat på morgonen den första dagen • En dospåse med ivakaftor 75 mg granulat på morgonen påföljande dag Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En dospåse med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulat två gånger per vecka, med cirka 3 till 4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor at.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter i åldern 6 månader och äldre med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). Behandling med ivakaftor rekommenderas inte hos patienter i åldern 1 månad upp till 6 månader med någon grad av nedsatt leverfunktion.

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) eller svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) ska dosen av ivakaftor justeras enligt beskrivningen i tabell 3 (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Tabell 3: Doseringsrekommendationer för patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion

Ålder/vikt	Måttlig (Child-Pugh klass B)	Svår (Child-Pugh klass C)
Ivakaftor som monoterapi		
1 månad upp till 6 månader	**Användning rekommenderas inte.**	**Användning rekommenderas inte.**
6 månader och äldre, ≥ 5 kg till < 7 kg	En dospåse med ivakaftor 25 mg granulat en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	**Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Vid användning ska en dospåse ivakaftor 25 mg granulat tas varannan dag i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
6 månader och äldre, ≥ 7 kg till < 14 kg	En dospåse med ivakaftor 50 mg granulat en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	**Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Vid användning ska en dospåse ivakaftor 50 mg granulat tas varannan dag i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
6 månader och äldre, ≥ 14 kg till	En dospåse med ivakaftor 75 mg granulat en gång dagligen.	**Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna.

Ålder/vikt	Måttlig (Child-Pugh klass B)	Svår (Child-Pugh klass C)
< 25 kg	Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Vid användning ska en dospåse ivakaftor 75 mg granulat tas varannan dag i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor		
2 år upp till 6 år, 10 kg till < 14 kg	**Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Om det används ska dosen justeras enligt följande: • Dag 1-3: en dospåse med ivakaftor 60 mg/tezakaftor 40 mg/elexakaftor 80 mg granulat dagligen • Dag 4: ingen dos • Dag 5-6: en dospåse med ivakaftor 60 mg/ tezakaftor 40 mg/elexakaftor 80 mg granulat dagligen • Dag 7: ingen dos Upprepa ovanstående doseringsschema varje vecka. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Ska inte användas.
2 år upp till 6 år, ⩾ 14 kg	**Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Om det används ska dosen justeras enligt följande: • Dag 1-3: en dospåse med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg granulat dagligen • Dag 4: ingen dos • Dag 5-6: en dospåse med ivakaftor 75 mg/ tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg granulat dagligen • Dag 7: ingen dos Upprepa ovanstående doseringsschema varje vecka. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Ska inte användas.

<u>Pediatrisk population</u>

Säkerhet och effekt för ivakaftor som monoterapi har inte fastställts för barn under 1 månads ålder eller hos barn under 6 månaders ålder som är för tidigt födda (mindre än 37 veckors gestationsålder)

eller i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor för barn under 2 års ålder. Inga data finns tillgängliga.

Det finns begränsade data för patienter yngre än 6 år med en *R117H*-mutation i *CFTR*-genen. Tillgängliga data för patienter i åldern 6 år och äldre finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

För oral användning.

Varje dospåse är endast avsedd för engångsbruk.

Varje dospåse med granulat ska blandas med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska och allt ska konsumeras omedelbart. Maten eller vätskan ska vara rumstempererad eller svalare. Om blandningen inte konsumeras omedelbart har den visats vara stabil i en timme och ska därför intas under denna tid. En måltid eller ett mellanmål som innehåller fett ska konsumeras precis före eller precis efter dosering.

Mat eller dryck som innehåller grapefrukt ska undvikas under behandlingen (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Endast CF-patienter som hade en *G551D-, G1244E-, G1349D-, G178R-, G551S-, S1251N-, S1255P-, S549N-*, *S549R*-regleringsmutation (klass III) eller *G970R*-mutation i minst en allel av *CFTR*-genen inkluderades i studie 770-102, 770-103, 770-111 och 770-108 (se avsnitt 5.1).

Mindre bevis på en positiv effekt av ivakaftor har visats i studie 770-110 för patienter med en *R117H-7T*-mutation i samband med mindre svår sjukdom (se avsnitt 5.1).

I studie 770-111 inkluderades fyra patienter med *G970R*-mutationen. Hos tre av fyra patienter var förändringen i svettkloridtestet <5 mmol/l och denna grupp visade inte någon kliniskt relevant förbättring av FEV_1 efter 8 veckors behandling. Klinisk effekt hos patienter med *G970R*-mutationen i *CFTR*-genen kunde inte fastställas (se avsnitt 5.1).

Effektresultat från en fas 2-studie på CF-patienter som var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen visade ingen statistiskt signifikant skillnad i FEV_1 under 16 veckors behandling med ivakaftor jämfört med placebo (se avsnitt 5.1). Därför rekommenderas inte användningen av ivakaftor som monoterapi för dessa patienter.

Förhöjda transaminaser och leverskada

Leversvikt som ledde till transplantation har rapporterats hos en patient med levercirros och portahypertension under behandling med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor. Detta läkemedel ska användas med försiktighet till patienter med befintlig avancerad leversjukdom (t.ex. cirros och portahypertension) och endast om nyttan förväntas överväga riskerna. Om läkemedlet används till dessa patienter ska de övervakas noggrant efter insatt behandling (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Måttliga förhöjningar av transaminaser (alaninaminotransaminas [ALAT] eller aspartataminotransaminas [ASAT]) är vanliga hos CF-patienter. Transaminasförhöjningar har observerats hos vissa patienter med ivakaftor som monoterapi och i kombinationsregimer med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor. Hos patienter som tar ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor har dessa förhöjningar ibland förknippats med samtidiga förhöjningar av totalt bilirubin. Därför rekommenderas kontroll av transaminaser (ALAT och ASAT) och totalt

bilirubin för alla patienter innan ivakaftor sätts in, var tredje månad under det första behandlingsåret och därefter årligen. För alla patienter med en anamnes på leversjukdom eller förhöjda transaminaser ska mer frekvent övervakning av leverfunktionsprover övervägas. I händelse av betydande transaminasförhöjningar (t.ex. patienter med ALAT eller ASAT på > 5 × den övre normalgränsen [ULN] eller ALAT eller ASAT på > 3 × ULN med bilirubin på > 2 × ULN) ska doseringen avbrytas och laboratorieprover följas noga tills avvikelserna försvinner. När transaminasnivåerna har normaliserats ska nyttan och riskerna med att återuppta behandlingen övervägas (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Användning av ivakaftor som monoterapi rekommenderas inte till patienter i åldern 1 månad upp till 6 månader med någon grad av nedsatt leverfunktion. Användning av ivakaftor som monoterapi rekommenderas inte hos patienter i åldern 6 månader och äldre som väger mindre än 25 kg och har svårt nedsatt leverfunktion såvida inte nyttan väntas uppväga riskerna. Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (se tabell 3 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.8 och 5.2).

För patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte användning av ivakaftor i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor. Behandling ska endast övervägas när ett tydligt medicinskt behov föreligger och nyttan förväntas överväga riskerna. Om det används ska det användas med försiktighet med en reducerad dos (se tabell 3 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.8 och 5.2).

Depression

Depression (inklusive självmordstankar och självmordsförsök) har rapporterats hos patienter som får ivakaftor, huvudsakligen vid kombinationsbehandling med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, vanligen inom tre månader efter behandlingsstart och hos patienter med psykiska sjukdomar i anamnesen. I vissa fall har symtomförbättring rapporterats efter dosreduktion eller utsättning av behandlingen. Patienter (och anhörigvårdare) ska uppmanas att vara uppmärksamma på nedstämdhet, självmordstankar eller onormala beteendeförändringar och att omedelbart kontakta läkare om sådana symtom uppkommer.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas under behandling med ivakaftor till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter efter organtransplantation

Ivakaftor har inte undersökts för CF-patienter som har genomgått organtransplantation. Därför rekommenderas inte användning på transplanterade patienter. Se avsnitt 4.5 för interaktioner med ciklosporin eller takrolimus.

Händelser med hudutslag

Förekomsten av händelser med hudutslag i samband med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor var högre hos kvinnor än hos män, i synnerhet hos kvinnor som använder hormonella preventivmedel. Ett samband mellan hormonella preventivmedel och förekomsten av hudutslag kan inte uteslutas. För patienter som använder hormonella preventivmedel och som utvecklar hudutslag, ska avbrytande av behandlingen med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och hormonella preventivmedel övervägas. När utslagen gått över ska man överväga om det är lämpligt att återuppta ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor utan hormonella preventivmedel. Om hudutslagen inte återkommer kan återupptagande av hormonella preventivmedel övervägas (se avsnitt 4.8).

Läkemedelsinteraktioner

CYP3A-inducerare

Exponeringen för ivakaftor minskar signifikant av samtidig användning av CYP3A-inducerare, vilket eventuellt leder till att effekten av ivakaftor går förlorad. Samtidig administrering av ivakaftor med starka CYP3A-inducerare rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

CYP3A-hämmare

Exponeringen för ivakaftor ökar vid samtidig administrering med starka eller måttliga *CYP3A*-hämmare. Dosen av ivakaftor måste justeras vid samtidig användning av starka och måttliga hämmare av CYP3A (se tabell 2 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.5). Behandling med ivakaftor som monoterapi rekommenderas inte hos patienter i åldern 1 månad upp till 6 månader som tar starka eller måttliga CYP3A-hämmare.

Pediatrisk population

Fall av icke medfödda linsgrumlingar/katarakter utan påverkan på synen har rapporterats hos pediatriska patienter som behandlats med ivakaftor och regimer där ivakaftor ingår. Även om det i vissa fall fanns andra riskfaktorer (såsom användning av kortikosteroider och exponering för strålning) kan en möjlig risk hänförbar till behandlingen med ivakaftor inte uteslutas. Oftalmologiska undersökningar före och under behandling rekommenderas hos pediatriska patienter som påbörjar behandling med ivakaftor (se avsnitt 5.3).

Hjälpämnen med känd effekt

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ivakaftor är ett substrat för CYP3A4 och CYP3A5. Det är en svag hämmare av CYP3A och P-glykoprotein (P-gp) och en potentiell hämmare av CYP2C9. Studier *in vitro* visade att ivakaftor inte är ett substrat för P-gp.

Läkemedel som påverkar farmakokinetiken för ivakaftor

CYP3A-inducerare

När ivakaftor administrerades samtidigt med rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, minskade ivakaftor-exponeringen (AUC) med 89 % och minskade hydroxymetyl-ivakaftor (M1)-exponeringen i mindre utsträckning än ivakaftor-exponeringen. Samtidig administrering av ivakaftor med starka CYP3A-inducerare, t.ex. rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och johannesört (*Hypericum perforatum*) rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Dosjustering rekommenderas inte när ivakaftor används samtidigt som måttliga eller svaga CYP3A-inducerare.

CYP3A-hämmare

Ivakaftor är ett känsligt CYP3A-substrat. Samtidig administrering med ketokonazol, en stark CYP3A-hämmare, ökade ivakaftor-exponeringen (uppmätt som area under kurvan [AUC]) 8,5-faldigt och ökade M1-exponeringen i mindre utsträckning än ivakaftor-exponeringen. Samtidig administrering med flukonazol, en måttlig hämmare av CYP3A, ökade ivakaftor-exponeringen 3-faldigt och ökade M1-exponeringen i mindre utsträckning än ivakaftor-exponeringen. En reduktion av ivakaftor-dosen rekommenderas vid samtidig administrering av starka CYP3A-hämmare, t.ex. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin och klaritromycin samt vid samtidig administrering av måttliga hämmare av CYP3A, t.ex. flukonazol, erytromycin och verapamil. Behandling med ivakaftor som monoterapi rekommenderas inte vid samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A-hämmare hos patienter i åldern 1 månad upp till 6 månader (se tabell 2 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

Om ivakaftor administreras samtidigt med grapefruktjuice, som innehåller en eller flera komponenter som måttligt hämmar CYP3A, kan ivakaftor-exponeringen öka. Mat eller dryck som innehåller grapefrukt ska undvikas under behandling med ivakaftor (se avsnitt 4.2).

Ivakaftors potential att interagera med transporterare

In vitro-studier visade att ivakaftor inte är ett substrat för OATP1B1 eller OATP1B3. Ivakaftor och dess metaboliter är BCRP-substrat *in vitro*. Till följd av dess höga inre permeabilitet och låga sannolikhet att utsöndras intakt förväntas samtidig administrering av BCRP-hämmare inte påverka exponeringen för ivakaftor och M1-IVA, och potentiella förändringar i M6-IVA-exponeringar förväntas inte vara kliniskt relevanta.

Ciprofloxacin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och ivakaftor påverkade inte exponeringen för ivakaftor. Ingen dosjustering krävs när ivakaftor administreras samtidigt med ciprofloxacin.

<u>Läkemedel som påverkas av ivakaftor</u>

Administrering av ivakaftor kan öka den systemiska exponeringen för läkemedel som är känsliga substrat för CYP2C9 och/eller P-gp och/eller CYP3A, vilket kan förstärka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar.

CYP2C9-substrat

Ivakaftor kan hämma CYP2C9. Övervakning av INR (international normalised ratio) rekommenderas därför under samtidig administrering av warfarin och ivakaftor. Andra läkemedel för vilka exponeringen kan öka omfattar glimepirid och glipizid. Dessa läkemedel ska användas med försiktighet.

Digoxin och andra P-gp-substrat

Samtidig administrering med digoxin, ett känsligt P-gp-substrat, ökade digoxinexponeringen 1,3-faldigt, vilket är förenligt med svag hämning av P-gp av ivakaftor. Administrering av ivakaftor kan öka den systemiska exponeringen för läkemedel som är känsliga för P-gp-substrat, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningsreaktioner. Vid samtidig användning med digoxin- eller andra P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt index, såsom ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus, ska försiktighet och lämplig övervakning användas.

CYP3A-substrat

Vid samtidig administrering med (oralt) midazolam, ett känsligt CYP3A-substrat, ökade midazolam-exponeringen 1,5-faldigt, förenligt med svag hämning av CYP3A av ivakaftor. Ingen dosjustering av

CYP3A-substrat såsom midazolam, alprazolam, diazepam eller triazolam krävs vid samtidig administrering med ivakaftor.

P-piller

Ivakaftor har studerats tillsammans med ett p-piller med östrogen/progesteron men man kunde inte se någon signifikant effekt på exponeringarna för p-pillret. Därför behövs ingen dosjustering av p-piller.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av ivakaftor hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av ivakaftor under graviditet.

Amning

Begränsade data visar att ivakaftor utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan därför inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med ivakaftor efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av ivakaftor på fertiliteten hos människa. Ivakaftor hade en effekt på fertiliteten hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ivakaftor har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Ivakaftor kan orsaka yrsel (se avsnitt 4.8) och patienter som får yrsel ska därför informeras om att inte framföra fordon eller använda maskiner tills symtomen avklingat.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter i åldern 6 år och äldre som fick ivakaftor är huvudvärk (23,9 %), orofaryngeal smärta (22,0 %), övre luftvägsinfektion (22,0 %), nästäppa (20,2 %), buksmärta (15,6 %), nasofaryngit (14,7 %), diarré (12,8 %), yrsel (9,2 %), utslag (12,8 %) och bakterier i upphostningar (12,8 %). Transaminasförhöjningar förekom hos 12,8 % av ivakaftor-behandlade patienter mot 11,5 % av placebobehandlade patienter.

Hos patienter i åldern 2 år upp till 6 år var de vanligaste biverkningarna nästäppa (26,5 %), övre luftvägsinfektion (23,5 %), transaminasförhöjningar (14,7 %), utslag (11,8 %) och bakterier i upphostningar (11,8 %).

Allvarliga biverkningar omfattade buksmärta (0,9 %) och transaminasförhöjningar (1,8 %) hos patienter som fick ivakaftor, medan allvarliga biverkningar med hudutslag rapporterades hos 1,5 % av patienterna i åldern 12 år och äldre som fick en kombinationsbehandling med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (se avsnitt 4.4).

Lista i tabellform över biverkningar

Tabell 4 visar biverkningar som observerades med ivakaftor i kliniska prövningar (placebokontrollerade och okontrollerade studier) i vilka längden på exponeringen för ivakaftor varierade från 16 veckor till 144 veckor. Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4: Biverkningar

Organsystem	**Läkemedelsbiverkningar**	**Frekvens**
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	mycket vanliga
	Nasofaryngit	mycket vanliga
	Influensa*	vanliga
	Rinit	vanliga
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi*	vanliga
Psykiatriska sjukdomar	Depression	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	mycket vanliga
	Yrsel	mycket vanliga
Sjukdomar i öron och balansorgan	Öronvärk	vanliga
	Öronbesvär	vanliga
	Tinnitus	vanliga
	Hyperemi i trumhinnan	vanliga
	Vestibulära besvär	vanliga
	Täppta öron/lock för öronen	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Orofaryngeal smärta	mycket vanliga
	Nästäppa	mycket vanliga
	Onormal andning*	vanliga
	Rinorré	vanliga
	Täppta bihålor	vanliga
	Svalgrodnad	vanliga
	Väsning*	mindre vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta	mycket vanliga
	Diarré	mycket vanliga
	Högt sittande buksmärta*	vanliga
	Flatulens	vanliga
Lever och gallvägar	Transaminasförhöjningar	mycket vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas*	mycket vanliga
	Förhöjt aspartataminotransferas*	vanliga
	Leverskada†	ingen känd frekvens
	Ökning av totalt bilirubin†	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Utslag	mycket vanliga
	Akne*	vanliga
	Klåda*	vanliga

Organsystem	Läkemedelsbiverkningar	Frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Knöl i bröstet	vanliga
	Bröstkörtelinflammation	mindre vanliga
	Gynekomasti	mindre vanliga
	Bröstvårtsbesvär	mindre vanliga
	Smärta i bröstvårtan	mindre vanliga
Undersökningar och provtagningar	Bakterier i upphostning	mycket vanliga
	Förhöjt kreatinfosfokinas i blod*	vanliga
	Förhöjt blodtryck*	mindre vanliga

* Biverkning och frekvens rapporterades i kliniska studier med ivakaftor i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

† Leverskada (förhöjt ALAT, ASAT och ökning av totalt bilirubin) rapporterades med ivakaftor i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor efter godkännandet för försäljning. Detta inkluderade även leversvikt som ledde till transplantation hos en patient med befintlig levercirros och portahypertension. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Transaminasförhöjningar

Under de 48 veckor långa, placebokontrollerade studierna 770-102 och 770-103 på patienter i åldern 6 år och äldre, var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 × ULN 3,7 %, 3,7 % respektive 8,3 % hos ivakaftor-behandlade patienter och 1,0 %, 1,9 % respektive 8,7 % hos patienter som fått placebo. Två patienter, en som fick placebo och en som fick ivakaftor avbröt behandlingen permanent på grund av förhöjda transaminaser, var och en > 8 × ULN. Inga ivakaftor-behandlade patienter fick någon transaminasförhöjning > 3 × ULN i samband med förhöjt totalt bilirubin > 1,5 × ULN. Hos ivakaftor-behandlade patienter avtog de flesta transaminasförhöjningarna upp till 5 × ULN utan något behandlingsavbrott. Ivakaftor-dosering avbröts för de flesta patienterna med transaminasförhöjningar > 5 × ULN. I samtliga fall där dosering avbröts på grund av förhöjda transaminaser och därefter återupptogs kunde ivakaftor-doseringen återupptas med framgång (se avsnitt 4.4).

Under placebokontrollerade studier i fas 3 (upp till 24 veckor) på tezakaftor/ivakaftor var förekomsten av maximala transaminaser (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 × ULN, 0,2 %, 1,0 % och 3,4 % hos patienter som behandlades med tezakaftor/ivakaftor och 0,4 %, 1,0 % och 3,4 % hos placebokontrollerade patienter. En patient (0,2 %) som fick behandling och 2 patienter (0,4 %) som fick placebo avbröt behandlingen permanent till följd av förhöjda transaminaser. Inga patienter som behandlades tezakaftor/ivakaftor fick en transaminasförhöjning > 3 × ULN förknippad med förhöjt totalt bilirubin > 2 × ULN.

Under placebokontrollerade studier i fas 3 under 24 veckor på ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor var dessa siffror 1,5 %, 2,5 % och 7,9 % hos patienter som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och 1,0 %, 1,5 % och 5,5 % hos patienter som behandlades med placebo. Förekomsten av biverkningar av transaminasförhöjningar var 10,9 % hos patienter som behandlades med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och 4,0 % hos placebobehandlade patienter.

Efter godkännandet för försäljning har fall av avbruten behandling till följd av förhöjda transaminaser inrapporterats med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (se avsnitt 4.4).

Händelser med hudutslag

I studie 445-102 var förekomsten av händelser med hudutslag (t.ex. hudutslag, kliande hudutslag) 10,9 % hos patienter som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor- och 6,5 % hos patienter som behandlades med placebo. Händelserna med hudutslag var vanligen lindriga till måttliga i

svårighetsgrad. Förekomsten av hudutslag per kön var 5,8 % hos män och 16,3 % hos kvinnor för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter. Hos placebobehandlade patienter var förekomsten hos män 4,8 % och 8,3% hos kvinnor. För patienter som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor var förekomsten av hudutslag 20,5 % hos kvinnor som tog hormonella preventivmedel och 13,6 % hos kvinnor som inte tog hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.4).

Förhöjt kreatinfosfokinas

I studie 445-102 var förekomsten av maximalt kreatinfosfokinas > 5 x ULN 10,4 % hos ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter och 5,0 % hos placebobehandlade patienter. De observerade förhöjningarna av kreatinfosfokinas var vanligen övergående och asymtomatiska och många föregicks av motion. Inga ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter avbröt behandlingen på grund av ökat kreatinfosfokinas.

Förhöjt blodtryck

I studie 445-102 var den maximala ökningen från baslinjen i genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck 3,5 mmHg respektive 1,9 mmHg hos ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter (baslinjevärden: 113 mmHg systoliskt och 69 mmHg diastoliskt), och 0,9 mmHg respektive 0,5 mmHg hos placebobehandlade patienter (baslinjevärden: 114 mmHg systoliskt och 70 mmHg diastoliskt).

Andelen patienter som hade systoliskt blodtryck > 140 mmHg eller diastoliskt blodtryck > 90 mmHg vid minst två tillfällen var 5,0 % respektive 3,0 % hos ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter jämfört med 3,5 % respektive 3,5 % hos placebobehandlade patienter.

<u>Pediatrisk population</u>

Ivakaftor som monoterapi

Säkerhetsdata för ivakaftor som monoterapi i 24 veckor utvärderades hos 43 patienter i åldern 1 månad upp till 24 månader (7 av dem var under 4 månader), 34 patienter i åldern 2 år upp till 6 år, 61 patienter i åldern 6 år upp till 12 år och 94 patienter i åldern 12 år upp till 18 år.

Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande mellan pediatriska patienter från 1 månads ålder och är också överensstämmande med vuxna patienter.

Incidensen för transaminasförhöjningar (ALAT eller ASAT) observerades i studierna 770-103, 770-111 och 770-110 (patienter i åldern 6 upp till 12 år), studie 770-108 (patienter i åldern 2 år upp till 6 år) och studie 770-124 (patienter i åldern 1 upp till 24 månader) beskrivs i tabell 5. I placebokontrollerade studier var incidensen för transaminasförhöjningar likvärdiga mellan behandling med ivakaftor (15,0 %) och (14,6 %). Maximala ökningar på leverfunktionstester var generellt högre hos pediatriska patienter än hos äldre patienter. Bland alla populationerna återgick de största förhöjningarna i leverfunktionstester till baslinjenivåerna efter ett avbrott och i nästan samtliga fall där doseringen avbröts på grund av förhöjda transaminaser och därefter återupptogs kunde doseringen av ivakaftor återupptas med framgång (se avsnitt 4.4). Fall som tydde på återkommande reaktioner observerades.

I studie 770-108 avbröts ivakaftor permanent hos en patient. I studie 770-124, i kohorten av patienter i åldern 1 månad upp till 4 månader, hade en 1 månad gammal patient (14,3 %) transaminasvärden på ALAT > 8 × ULN och ASAT > 3 till ≥ 5 × ULN, vilket ledde till att ivakaftorbehandlingen avbröts (se avsnitt 4.4 för behandling av förhöjda transaminaser).

Tabell 5: Transaminasförhöjningar hos patienter i åldern 1 månad upp till 12 år som behandlades med ivakaftor som monoterapi

	n	% av patienterna > 3 × ULN	% av patienterna > 5 × ULN	% av patienterna > 8 × ULN
6 upp till 12 år	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 upp till 6 år	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 till < 24 månader	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
1 till < 12 månader	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor

Säkerheten för tezakaftor/ivakaftor i kombination med ivakaftor utvärderades hos 124 patienter i åldern 6 år upp till 12 år. Dosen tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg och ivakaftor 150 mg har inte undersökts i kliniska studier hos barn i åldern 6 år upp till 12 år som väger 30 till < 40 kg.

Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande mellan barn och ungdomar och är också överensstämmande med vuxna patienter.

I den 24 veckor långa, öppna fas 3-studien på patienter i åldern 6 år upp till 12 år (studie 661-113 del B, n = 70) var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och > 3 × ULN 1,4%, 4,3 % respektive 10,0 %. Ingen patient som behandlades med tezakaftor/ivakaftor fick en transaminashöjning > 3 × ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin > 2 × ULN, eller avbröt behandlingen med tezakaftor/ivakaftor på grund av förhöjda transaminaser. En patient avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser och återupptog därefter behandlingen med tezakaftor/ivakaftor med framgång (se avsnitt 4.4 för hantering av förhöjda transaminaser).

Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Säkerhetsdata för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor i kombination med ivakaftor i studierna 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 och 445-111 utvärderades hos 228 patienter i åldern 2 år upp till 18 år. Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande mellan pediatriska och vuxna patienter.

I studie 445-106 på patienter i åldern 6 upp till 12 år var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och > 3 × ULN 0,0 %, 1,5 % respektive 10,6 %. Ingen patient som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor fick en transaminashöjning > 3 × ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin > 2 × ULN, eller avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4).

I studie 445-111 på patienter i åldern 2 år upp till 6 år var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och > 3 × ULN 1,3 %, 2,7 % respektive 8,0 %. Ingen patient som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor fick en transaminashöjning > 3 × ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin > 2 × ULN, eller avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4).

Hudutslag
I studie 445-111 på patienter i åldern 2 år upp till 6 år fick 15 (20,0 %) försökspersoner minst 1 händelse med hudutslag, varav 4 (9,8 %) var kvinnor och 11 (32,4 %) var män.

Linsgrumling
En patient fick linsgrumling som biverkning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns ingen specifik antidot för överdosering av ivakaftor. Behandlingen av överdosering består av allmänna stödåtgärder, däribland övervakning av vitala parametrar, leverfunktionstester och observation av patientens kliniska status.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid sjukdomar i andningsorganen, ATC-kod: R07AX02

Verkningsmekanism

Ivakaftor är en förstärkare av CFTR-proteinet, dvs. ivakaftor *in vitro* ökar CFTR-kanalregleringen för att förbättra kloridtransporten vid specificerade regleringsmutationer (såsom anges i avsnitt 4.1) med minskad sannolikhet för öppen kanal jämfört med normalt CFTR. Ivakaftor ökade också sannolikheten för öppen kanal hos *R117H-CFTR*, som både har låg sannolikhet för öppen kanal (grind) och minskad strömamplitud (konduktans) i kanalen. *G970R*-mutationen ger upphov till en splitsningsdefekt som leder till marginellt till inget CFTR-protein på cellytan, vilket kan förklara de resultat som setts hos försökspersoner i studie 770-111 (se data under Farmakodynamisk effekt och Klinisk effekt och säkerhet).

In vitro-svar vid ”patch clamp”-experiment på en kanal där man använder membranbitar från gnagar-celler som uttrycker mutanta CFTR-former överensstämmer inte nödvändigtvis med farmakodynamiska svar *in vivo* (t.ex. svettklorid) eller klinisk nytta. Den exakta mekanismen som leder till att ivakaftor potentierar regleringsaktiviteten för normala och vissa mutanta CFTR-former har inte klarlagts helt.

Farmakodynamisk effekt

Ivakaftor som monoterapi

I studie 770-102 och 770-103 på patienter med *G551D*-mutation i en allel i *CFTR*-genen, ledde ivakaftor till snabb (15 dagar), avsevärd (medelförändringen i svettklorid från utgångsvärdet till och med vecka 24 var -48 mmol/l [95 % KI: –51, –45] respektive –54 mmol/l [95 % KI: –62, –47]), och bevarade (till och med 48 veckor) reduktionerna av svettkloridkoncentration.

I studie 770-111, del 1 på patienter som hade en icke-*G551D*-mutation i *CFTR*-genen ledde behandling med ivakaftor till en snabb (15 dagar) och avsevärd genomsnittlig förändring från utgångsvärdet för svettklorid på −49 mmol/l (95 % KI: −57; −41) efter 8 veckors behandling. Hos patienter med *G970R-CFTR*-mutationen var medelvärdet (SD) för absolut förändring av svettklorid vid vecka 8 −6,25 (6,55) mmol/l. Liknande resultat som i del 1 sågs i del 2 av studien. Vid uppföljningsbesöket vid 4 veckor (4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor avslutats) tenderade de genomsnittliga svettkloridvärdena för varje grupp att nå nivåerna före behandling.

I studie 770-110 på patienter i åldern 6 år eller äldre med CF som hade en *R117H*-mutation i *CFTR*-genen var behandlingsskillnaden i genomsnittlig förändring i svettkloridvärden från studiestart till och med vecka 24 −24 mmol/l (95 % KI: −28, −20). I subgruppsanalyser efter ålder var behandlingsskillnaden −21,87 mmol/l (95 % KI: −26,46, −17,28) hos patienter i åldern 18 år eller

äldre, och −27,63 mmol/l (95 % KI: −37,16, −18,10) hos patienter i åldern 6 till 11 år. Två patienter i åldern 12–17 år rekryterades till denna studie.

I studie 770-108 på patienter i åldern 2 till <6 år med en regleringsmutation i minst en allel i *CFTR*-genen där antingen 50 mg eller 75 mg ivakaftor administrerades två gånger dagligen var den genomsnittliga absoluta förändringen i svettkloridvärden från studiestart till och med vecka 24 −47 mmol/l (95 % KI: −58, −36).

I studie 770-124 på patienter med CF från 1 månad upp till 24 månaders ålder var den absoluta medelförändringen från baslinjen avseende svettklorid -62,0 mmol/l (95 % KI: -71,6; -52,4) vid vecka 24. Resultatet var konsekvent i ålderskohorterna 12 månader upp till 24 månader, 6 månader upp till 12 månader och 4 månader upp till 6 månader.

Ivakaftor i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

I studie 445-111 på patienter i åldern 2 till upp till 6 år som var homozygota för *F508del*-mutationen eller heterozygota för *F508del*-mutationen och med en minimal funktionsmutation, var genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 -57,9 mmol/l (95 % KI: -61,3, -54,6).

Klinisk effekt och säkerhet

Ivakaftor som monoterapi

Studie 770-102 och 770-103: studier hos patienter med CF med G551D-mutationer

Effekten av ivakaftor har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier i fas 3 på kliniskt stabila CF-patienter som hade *G551D*-mutationen i *CFTR*-genen i minst en allel och en predikterad $FEV_1 \geq 40$ %.

Patienter i båda studierna randomiserades 1:1 till att i 48 veckor få antingen 150 mg ivakaftor eller placebo var tolfte timme tillsammans med mat som innehåller fett som tillägg till deras förskrivna CF-behandlingar (t.ex. tobramycin, dornas alfa). Det var inte tillåtet att använda inhalerad hyperton natriumklorid.

I studie 770-102 utvärderades 161 patienter i åldern 12 år och äldre; 122 (75,8 %) patienter hade *F508del*-mutationen i den andra allelen. Vid studiens början använde patienterna i placebogruppen vissa läkemedel mer frekvent än i ivakaftor-gruppen. I dessa läkemedel ingick dornas alfa (73,1 % mot 65,1 %), salbutamol (53,8 % mot 42,2 %), tobramycin (44,9 % mot 33,7 %) och salmeterol/flutikason (41,0 % mot 27,7 %). Vid studiens början var predikterad genomsnittlig FEV_1 63,6 % (intervall: 31,6 % till 98,2 %), och genomsnittlig ålder var 26 år (intervall: 12 till 53 år).

I studie 770-103 utvärderades 52 patienter i åldern 6 till 11 år vid screening; medelvikt (SD) var 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) patienter hade *F508del*-mutationen i den andra allelen. Vid studiens början var predikterad genomsnittlig FEV_1 84,2 % (intervall: 44,0 % till 133,8 %) och genomsnittlig ålder var 9 år (intervall: 6 till 12 år); 8 (30,8 %) patienter i placebogruppen och 4 (15,4 %) patienter i ivakaftor-gruppen hade en FEV_1 som var lägre än 70 % av den som predikterades vid studiens början.

Det primära effektmåttet i båda studierna var den genomsnittliga absoluta förändringen från utgångsvärdet i procent predikterad FEV_1 under 24 veckors behandling.

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV_1 från studiens början till och med vecka 24 var 10,6 procentenheter (8,6; 12,6) i studie 770-102 och 12,5 procentenheter (6,6; 18,3) i studie 770-103. Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga relativa förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV_1 från studiens början till och med vecka 24 var 17,1 % (13,9; 20,2) i studie 770-102 och 15,8 % (8,4; 23,2) i studie 770-103. Den genomsnittliga

förändringen från studiens början till och med vecka 24 i FEV_1 (liter) var 0,37 liter i ivakaftor-gruppen och 0,01 liter i placebogruppen i studie 770-102 och 0,30 liter i ivakaftor-gruppen och 0,07 liter i placebogruppen i studie 770-103. I båda studierna skedde debuten av förbättringar i FEV_1 snabbt (dag 15) och höll i sig under 48 veckor.

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV_1 från studiens början till och med vecka 24 för patienter i åldern 12 till 17 år i studie 770-102 var 11,9 procentenheter (5,9; 17,9). Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV_1 från studiens början till och med vecka 24 för patienter med en vid studiens början predikterad FEV_1 på mer än 90 % i studie 770-103 var 6,9 procentenheter (–3,8; 17,6).

Resultaten för de kliniskt relevanta sekundära effektmåtten visas i tabell 6.

Tabell 6: Effekt av ivakaftor på andra effektmått i studie 770-102 och 770-103

	Studie 770-102		**Studie 770-103**	
Effektmått	**Behandlings-differens[a] (95 % KI)**	***P*-värde**	**Behandlings-differens[a] (95 % KI)**	***P*-värde**
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början i CFQ-R[b] respiratorisk domän (poäng)[c]				
Till och med vecka 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (–1,4; 13,5)	0,1092
Till och med vecka 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (–1,6; 11,8)	0,1354
Relativ risk för lungexacerbation				
Till och med vecka 24	0,40[d]	0,0016	Ej relevant	Ej relevant
Till och med vecka 48	0,46[d]	0,0012	Ej relevant	Ej relevant
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början av kroppsvikt (kg)				
Vid vecka 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Vid vecka 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början av BMI (kg/m^2)				
Vid vecka 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Vid vecka 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Genomsnittlig förändring från studiens början av z-värde				
Vikt för åldern, z-värde vid vecka 48[e]	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI för åldern, z-värde vid vecka 48[e]	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

KI: Konfidensintervall; Ej relevant: ej analyserat på grund av låg incidens av händelser

[a] Behandlingsdifferens = effekt av ivakaftor – effekt av placebo

[b] CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised är ett sjukdomsspecifikt, hälsorelaterat mätverktyg för livskvalitet vid CF.

[c] Data för studie 770-102 sammanställdes från CFQ-R för vuxna/ungdomar och CFQ-R för barn i åldern 12 till 13 år. Data för studie 770-103 erhölls från CFQ-R för barn i åldern 6 till 11 år.

[d] Riskkvot för tid fram till första lungexacerbation

[e] För patienter under 20 år (CDC-tillväxttabeller)

Studie 770-111: studie på patienter med CF med icke-G551D-mutationer

Studie 770-111 var en tvådelad, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad överkorsningsstudie i fas 3 (del 1), följd av en 16-veckors öppen förlängningsperiod (del 2) för att utvärdera effekt och säkerhet för ivakaftor hos patienter med CF i åldern 6 år och äldre som hade en *G970R*- eller icke-*G551D*-mutation i *CFTR*-genen (*G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P* eller *G1349D*).

I del 1 randomiserades patienterna 1:1 till att få antingen 150 mg ivakaftor eller placebo var tolfte timme tillsammans med fettinnehållande mat i 8 veckor som tillägg till deras förskrivna CF-behandlingar och de gick över till den andra behandlingen under de andra 8 veckorna efter en 4- till 8-veckors behandlingsfri (washout) period. Det var inte tillåtet att använda inhalerad hyperton koksaltlösning. I del 2 fick alla patienter ivakaftor såsom anges i del 1 i ytterligare 16 veckor. Durationen av kontinuerlig ivakaftor-behandling var 24 veckor för patienter som randomiserades till del 1 med behandlingssekvensen placebo/ivakaftor och 16 veckor för patienter som randomiserades till del 1 med behandlingssekvensen ivakaftor/placebo.

Trettionio patienter (genomsnittlig ålder 23 år) med utgångsvärde för predikterad $FEV_1 \geq 40$ % (genomsnittlig predikterad FEV_1 78 % [spridning: 43 % till 119 %]) rekryterades. Sextiotvå procent (24/39) av dem hade *F508del-CFTR*-mutationen i den andra allelen. Totalt 36 patienter fortsatte i del 2 (18 per behandlingssekvens).

I del 1 av studie 770-111 var genomsnittlig procentuell predikterad FEV_1 vid studiestart hos placebobehandlade patienter 79,3 %, medan detta värde var 76,4 % hos ivakaftor-behandlade patienter Det genomsnittliga totala värdet efter studiestart var 76,0 % respektive 83,7 %. Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 8 av procentuell predikterad FEV_1 (primärt effektmått) var 7,5 % under ivakaftor-perioden och −3,2 % under placeboperioden. Den observerade behandlingsdifferensen (95 % KI) mellan ivakaftor och placebo var 10,7 % (7,3; 14,1) (P<0,0001).

Effekten av ivakaftor hos den totala populationen i studie 770-111 (inklusive de sekundära effektmåtten absolut förändring av BMI vid 8 veckors behandling och absolut förändring av poängen i den respiratoriska domänen av CFQ-R till och med 8 veckors behandling) och efter individuell mutation (absolut förändring av svettklorid och procentuell predikterad FEV_1 vid vecka 8) visas i tabell 7. Baserat på kliniska (procentuell predikterad FEV_1) och farmakodynamiska (svettklorid) svar på ivakaftor kunde effekt hos patienter med *G970R*-mutationen inte fastställas.

Tabell 7: Effekt av ivakaftor med avseende på effektvariabler i den totala populationen och på specifika *CFTR*-mutationer

Absolut förändring av procentuell predikterad FEV_1	BMI (kg/m^2)	CFQ-R respiratorisk domän (poäng)
Till och med vecka 8	**Vid vecka 8**	**Till och med vecka 8**
Alla patienter (N=39) Resultaten visas som genomsnittlig (95 % KI) förändring från studiestart, ivakaftor-behandlade jämfört med placebobehandlade patienter:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)

Patienter grupperade efter mutationstyp (n)
Resultaten visar genomsnittlig (minimal, maximal) förändring från studiestart för ivakaftor-behandlade patienter vid vecka 8*:

Mutation (n)	Absolut förändring av svettklorid (mmol/l)	Absolut förändring av procentuell predikterad FEV_1 (procentenheter)
	Vid vecka 8	**Vid vecka 8**
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)

* Statistisk analys gjordes inte på grund av litet antal individuella mutationer.
† Visar resultat från den enda patienten med *G551S*-mutation med data vid tidpunkten 8 veckor.
†† n=3 för analysen av absolut förändring av svettklorid.
\# Ger upphov till en splitsningsdefekt som leder till marginellt till inget CFTR-protein på cellytan.

I del 2 av studie 770-111 var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen i procentuell predikterad FEV_1 efter 16 veckor (patienter som randomiserades till behandlingssekvensen ivakaftor/placebo i del 1) med kontinuerlig ivakaftor-behandling 10,4 % (13,2 %). Vid uppföljningsbesöket 4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor hade avslutats var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen i procentuell predikterad FEV_1 från del 2 vecka 16 −5,9 % (9,4 %). Hos patienter som randomiserades till behandlingssekvensen placebo/ivakaftor i del 1 förekom ytterligare en genomsnittlig (SD) förändring på 3,3 % (9,3 %) av procentuell predikterad FEV_1 efter ytterligare 16 veckors behandling med ivakaftor. Vid uppföljningsbesöket 4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor hade avslutats var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV_1 från del 2 vecka 16 −7,4 % (5,5 %).

Studie 770-104: studie på CF-patienter med F508del-mutationen i CFTR-genen

Studie 770-104 (del A) var en 16 veckor lång, 4:1-randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie i fas 2 av ivakaftor (150 mg var tolfte timme) på 140 CF-patienter som var 12 år och äldre och var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen och hade en predikterad FEV_1 ≥ 40 %.

Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiens början till och med vecka 16 i procent predikterad FEV_1 (primärt effektmått) var 1,5 procentenheter i ivakaftor-gruppen och –0,2 procentenheter i placebogruppen. Den beräknade behandlingsdifferensen för ivakaftor jämfört med placebo var 1,7 procentenheter (95 % KI: –0,6; 4,1); denna differens var inte statistiskt signifikant (P = 0,15).

Studie 770-105: öppen förlängningsstudie

I studie 770-105 fick patienter som fullföljde behandling med placebo i studie 770-102 och 770-103 byta till ivakaftor medan patienter med ivakaftor fortsatte att få det i minst 96 veckor, dvs. behandlingslängden med ivakaftor var minst 96 veckor för patienter i placebo/ivakaftor-gruppen och minst 144 veckor för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen.

Etthundrafyrtiofyra (144) patienter från studie 770-102 överfördes till studie 770-105: 67 i placebo/ivakaftor-gruppen och 77 i ivakaftor/ivakaftor-gruppen. Fyrtioåtta (48) patienter från studie 770-103 överfördes till studie 770-105: 22 i placebo/ivakaftor-gruppen och 26 i ivakaftor/ivakaftor-gruppen.

Tabell 8 visar resultaten för den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV_1 för båda patientgrupperna. För patienter i placebo/ivakaftor-gruppen är procentuell predikterad FEV_1 vid studiestart densamma som i studie 770-105, medan för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen är värdet vid studiestart detsamma som i studie 770-102 och 770-103.

Tabell 8: Effekt av ivakaftor på procentuell predikterad FEV_1 i studie 770-105

Ursprunglig studie och behandlingsgrupp	Duration av ivakaftor-behandling (veckor)	Absolut förändring från utgångsvärdet av procentuell predikterad FEV_1 (procentenheter)	
		n	Medelvärde (SD)
Studie 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)
Studie 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)

* Behandling skedde under blind, kontrollerad, 48-veckors fas 3-studie.

† Förändring från tidigare studies utgångsvärde efter 48 veckors placebobehandling.

När den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV_1 jämförs med utgångsvärdet i studie 770-105 för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen (n=72) som överfördes från studie 770-102 var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV_1 0,0 % (9,05), medan denna siffra för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen (n=25) som överfördes från studie 770-103 var 0,6 % (9,1). Detta visar att patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen behöll den förbättring som sågs i vecka 48 i den första studien (dag 0 till och med vecka 48) av procentuell predikterad FEV_1 till och med vecka 144. Det var inga ytterligare förbättringar i studie 770-105 (vecka 48 till och med vecka 144).

För patienter i placebo/ivakaftor-gruppen från studie 770-102 var den årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer högre i den första studien när patienterna fick placebo (1,34 händelser/år) än under den följande studie 770-105 när patienterna överfördes till ivakaftor (0,48 händelser/år dag 1 till vecka 48, och 0,67 händelser/år vecka 48 till 96). För patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen från studie 770-102 var den årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer 0,57 händelser/år dag 1 till vecka 48 när patienterna fick ivakaftor. När de överfördes till studie 770-105 var den årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer 0,91 händelser/år dag 1 till vecka 48 och 0,77 händelser/år vecka 48 till 96.

För patienter som överfördes från studie 770-103 var antalet händelser generellt lågt.

Studie 770-110: studie av patienter med CF med en R117H-mutation i CFTR-genen

Studie 770-110 utvärderade 69 patienter i åldern 6 år eller äldre; 53 (76,8 %) patienter hade *F508del*-mutationen i den andra allelen. Den bekräftade *R117H*-poly-T-varianten var *5T* hos 38 patienter och *7T* hos 16 patienter. Vid studiestart var den genomsnittliga predikterade FEV_1 73 % (spridning: 32,5 % till 105,5 %) och den genomsnittliga åldern var 31 år (spridning: 6 till 68 år). Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 24 av procentuell predikterad FEV_1 (primärt effektmått) var 2,57 procentenheter i ivakaftor-gruppen och 0,46 procentenheter i placebogruppen. Den uppskattade behandlingsskillnaden för ivakaftor jämfört med placebo var 2,1 procentenheter (95 % KI: −1,1; 5,4).

En förplanerad subgruppsanalys genomfördes på patienter i åldern 18 år och äldre (26 patienter som fick placebo och 24 patienter som fick ivakaftor). Behandling med ivakaftor resulterade i en genomsnittlig absolut förändring av procentuell predikterad FEV_1 till och med vecka 24 på 4,5 procentenheter i ivakaftor-gruppen mot −0,46 procentenheter i placebogruppen. Den uppskattade behandlingsskillnaden för ivakaftor jämfört med placebo var 5,0 procentenheter (95 % KI: 1,1; 8,8).

I en subgruppsanalys på patienter med en bekräftad genetisk *R117H-5T*-variant var skillnaden i den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 24 i procent predikterad FEV_1 mellan ivakaftor och placebo 5,3 % (95 % KI 1,3; 9,3). Hos patienter med en bekräftad genetisk *R117H-7T*-variant var behandlingsskillnaden mellan ivakaftor och placebo 0,2 % (95 % KI: −8,1; 8,5).

För sekundära effektvariabler observerades inga behandlingsskillnader för ivakaftor jämfört med placebo i absolut förändring från studiestart av BMI vid vecka 24 eller tid till den första lungexacerbationen. Behandlingsskillnader observerades i absolut förändring av poängen i den respiratoriska domänen CFQ-R till och med vecka 24 (behandlingsskillnaden med ivakaftor mot placebo var 8,4 [95 % KI: 2,2; 14,6] poäng) och för den genomsnittliga förändringen från studiestart av svettkloridvärdet (se Farmakodynamisk effekt).

Studie 770-108: studie av pediatriska patienter med CF i åldern 2 till <6 år med G551D- eller annan regleringsmutation

Den farmakokinetiska profilen, säkerheten och effekten för ivakaftor hos 34 patienter i åldern 2 till <6 år med CF som hade en *G551D-, G1244E-, G1349D-, G178R-, G551S-, S1251N-, S1255P-, S549N-* eller *S549R*-mutation i *CFTR*-genen bedömdes i en okontrollerad studie under 24 veckor med ivakaftor (patienter med en vikt under 14 kg fick ivakaftor 50 mg och patienter som vägde över 14 kg fick 75 mg). Ivakaftor administrerades peroralt var tolfte timme tillsammans med kost som innehåller fett förutom deras förskrivna CF-behandlingar.

Patienterna i studie 770-108 var i åldern 2 till <6 år (medelålder 3 år). Tjugosex patienter av de 34 inskrivna (76,5 %) hade en *CFTR*-genotyp *G551D/F508del*, med endast 2 patienter med en icke-*G551D*-mutation (*S549N*). Det genomsnittliga (SD) svettkloridvärdet vid studiestart (n=25) var 97,88 mmol/l (14.00). Det genomsnittliga (SD) fekala elastas-1-värdet vid studiestart (n=27) var 28 µg/g (95).

Det primära effektmåttet för säkerhet utvärderades till och med vecka 24 (se avsnitt 4.8). Sekundära och explorativa effektmått som utvärderades var absolut förändring från studiestart i svettkloridvärde under 24 veckors behandling, absolut förändring från studiestart avseende vikt, kroppsmasseindex (BMI) och tillväxt (stöds av z-poäng för vikt, BMI och tillväxt) vid 24 veckors behandling samt mätning av pankreasfunktion såsom fekalt elastas-1. Data om procentuellt förutspådd FEV_1 (explorativt effektmått) fanns tillgängliga för tre patienter i gruppen som fick ivakaftor 50 mg och 17 patienter i gruppen med en dos på 75 mg.

Den genomsnittliga (SD) totala (grupperna med båda ivakaftor-doserna tillsammans) absoluta förändringen från studiestart i BMI vid vecka 24 var 0,32 kg/m^2 (0,54) och den genomsnittliga (SD) totala förändringen av BMI-för-åldern-z-poängen var 0,37 (0,42). Den genomsnittliga (SD) totala förändringen av tillväxt-för-åldern-z-poängen var −0,01 (0,33). Den genomsnittliga (SD) totala

förändringen från studiestart av fekalt elastas-1 (n=27) var 99,8 µg/g (138,4). Sex patienter med initiala nivåer under 200 µg/g uppnådde vid vecka 24 en nivå på ≥200 µg/g. Den genomsnittliga (SD) totala procentuella förändringen av förutspådd FEV_1 från studiestart vid vecka 24 (explorativt effektmått) var 1,8 (17,81).

Studie 770-124: studie på pediatriska patienter med CF under 24 månaders ålder

Farmakokinetiken och säkerheten för ivakaftor hos patienter med CF i åldern 1 månad upp till 24 månader bedömdes i en 24 veckor lång (endast del B), öppen, enarmad studie där 19 patienter från 12 månader och upp till 24 månader (genomsnittsålder 15,2 månader vid baslinjen), 11 patienter från 6 månader upp till 12 månader, 6 patienter från 4 månader upp till 6 månader och 7 patienter (del A/B) i åldern 1 månad upp till 4 månader rekryterades och behandlades med ivakaftor enligt deras ålder och kroppsvikt. Genomsnittsåldern vid baslinjen för respektive kohort var 15,2 månader, 9,0 månader, 4,5 månader och 1,9 månader.

Primärt effektmått i del B och del A/B var säkerhet under 24 veckor. Farmakokinetik och absolut förändring från baslinjen avseende svettklorid under 24 veckor (se Farmakodynamisk effekt) var sekundära effektmått. De tertiära effektmåtten omfattade mätningar såsom elastas-1 i avföring och tillväxtparametrar.

För patienter mellan 1 månad och upp till 24 månader med tillgängliga värden både vid baslinjen och vid vecka 24 anges medelvärdet (SD) för z-poäng avseende vikt-för-åldern, längd-för-åldern och vikt-för-längd i tabell 9.

Tabell 9: Effekt av ivakaftor på tillväxtparametrar hos patienter mellan 1 månad och upp till 24 månader med värden vid baslinjen och vid vecka 24

Parameter	Antal patienter	Baslinjen		Absolut förändring vid vecka 24	
		Medel-värde (SD)	Median-värde (min., max.)	Medelvärde (SD)	Median-värde (min., max.)
Vikt-för-åldern, z-poäng	41	0,00 (0,94)	0,07 [-1,93; 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [-0,54; 2,66]
Längd-för-åldern, z-poäng	40	-0,03 (1,11)	-0,03 [-1,99; 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [-1,81; 3,38]
Vikt-för-längd, z-poäng	40	0,07 (1,02)	0,14 [-1,72; 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [-2,04; 2,22]

Bland patienter mellan 1 månad och upp till 24 månader av de 24 försökspersoner som hade nedsatt pankreasfunktion vid baslinjen (definierad som elastas-1 i avföring på < 200 µg/g), hade 14 elastas-1-värden i avföring över 200 µg/g vecka 24. I den totala populationen i del B och del A/B var medianvärdet (min, max) för elastas-1 i avföring (µg/g) 55,5 (7,5; 500,0) vid baslinjen. Medianvärdet (min, max) för den absoluta förändringen av elastas-1 i avföringen från baslinjen (n = 40) till vecka 24 (n = 33) var 126,0 (-23,0; 423,5).

Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/texakaftor/elexakaftor

Effekten och säkerheten för ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor hos patienter i åldern 12 år och äldre uppvisades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studier (patienterna var heterozygota för *F508del*-mutation och en mutation med minimal funktion på den andra allelen, n = 403) och aktivt kontrollerade studier (patienterna var homozygota för *F508del*-mutation, n = 107, eller heterozygota för *F508del*-mutation och en mutation med grinddefekt eller kvarstående CFTR-aktivitet på den andra allelen, n = 258), som varade i 24, 4 respektive 8 veckor. Patienter från samtliga studier var lämpliga att ingå i öppna förlängningsstudier

för långtidsuppföljning (studie 445-105 eller studie 445-110). Se produktresumén för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor för ytterligare data.

Pediatrisk population

Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Farmakokinetiken och säkerheten hos patienter i åldern 6 år till yngre än 12 år (n = 66) samt i åldern 2 år upp till 6 år (n = 75) som har minst en *F508del*-mutation undersöktes i två öppna studier under 24 veckor (studie 445-106 och studie 445-111). Se produktresumén för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor för ytterligare data.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för ivakaftor är likartad hos friska, vuxna försökspersoner och CF-patienter.

Efter oral administrering av en engångsdos på 150 mg till friska försökspersoner som ätit var genomsnitt (± SD) för AUC och C_{max} 10,60 (5,26) µg timme/ml respektive 0,768 (0,233) µg/ml. Efter varje 12-timmarsdosering nåddes steady state-plasmakoncentrationer av ivakaftor vid dag 3 till 5, med en ackumuleringskvot som varierade mellan 2,2 och 2,9.

Absorption

Efter flera orala dosadministreringar av ivakaftor ökade exponeringen för ivakaftor generellt med dosering från 25 mg var tolfte timme till 450 mg var tolfte timme. När det gavs med mat som innehåller fett ökade exponeringen för ivakaftor ungefär 2,5- till 4-faldigt. Vid samtidig administrering med tezakaftor och elexakaftor var ökningen i AUC likvärdig (ungefär 3-faldig respektive 2,5- till 4-faldig). Vid administrering av ivakaftor som monoterapi eller i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor ska ivakaftor därför administreras tillsammans med mat som innehåller fett. Medianen (intervallet) för t_{max} är cirka 4,0 (3,0; 6,0) timmar när patienten har ätit.

Ivakaftor granulat (2 × 75 mg dospåsar) hade liknande biotillgänglighet som 150 mg-tabletten när det gavs tillsammans med mat som innehåller fett till friska vuxna försökspersoner. Geometriska minstakvadratmedelvärden (90 % KI) för granulat i förhållande till tabletterna var 0,951 (0,839; 1,08) för AUC_{0-oo} och 0,918 (0,750; 1,12) för C_{max}. Effekten av kosten på ivakaftor-absorption är liknande för båda beredningarna, dvs. tabletter och granulat.

Distribution

Ivakaftor är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, främst till alfa-1-surt glykoprotein och albumin. Ivakaftor binds inte till humana röda blodkroppar.

Efter oral administrering av ivakaftor 150 mg var tolfte timme i 7 dagar till friska försökspersoner som hade ätit var genomsnittet (± SD) för skenbar distributionsvolym 353 liter (122).

Metabolism

Ivakaftor har en omfattande metabolisering hos människa. *In vitro*- och *in vivo*-data indicerar att ivakaftor främst metaboliseras av CYP3A. M1 och M6 är de två främsta metaboliterna av ivakaftor hos människa. M1 har cirka en sjättedel av styrkan för ivakaftor och anses vara farmakologiskt aktiv. M6 har mindre än en femtiondedel av styrkan för ivakaftor och anses inte vara farmakologiskt aktiv.

Effekten av den heterozygota genotypen CYP3A4*22 på exponeringen för ivakaftor, tezakaftor och elexakaftor är överensstämmande med effekten för samtidig administrering av en svag CYP3A4-hämmare, vilket inte är kliniskt relevant. Ingen dosjustering för ivakaftor, tezakaftor och elexakaftor anses nödvändig. Effekten hos patienter med den homozygota genotypen CYP3A4*22 förväntas vara starkare. Det saknas emellertid data för dessa patienter.

Eliminering

Efter oral administrering till friska försökspersoner eliminerades största delen av ivakaftor (87,8 %) i feces efter metabol omvandling. De främsta metaboliterna M1 och M6 står för cirka 65 % av den totala eliminerade dosen med 22 % som M1 och 43 % som M6. Det skedde en försumbar utsöndring av ivakaftor i urinen som oförändrad modersubstans. Den skenbara terminala halveringstiden var cirka 12 timmar efter en engångsdos när patienten hade ätit. Skenbar clearance (CL/F) av ivakaftor var likartad för friska försökspersoner och CF-patienter. Genomsnittlig (± SD) CL/F för en engångsdos på 150 mg var 17,3 (8,4) liter/timme för friska försökspersoner.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för ivakaftor är i allmänhet linjär med avseende på tids- eller dosintervall från 25 mg till 250 mg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Efter en engångsdos på 150 mg ivakaftor hade vuxna försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7 till 9) likartad ivakaftor-C_{max} (genomsnitt [± SD] på 0,735 [0,331] µg/ml), men en cirka 2-faldig ökning av ivakaftor-AUC_{0-g} (genomsnitt [± SD] på 16,80 [6,14] µg timme/ml) jämfört med friska försökspersoner med motsvarande demografiska uppgifter. Simuleringar avseende prediktering av exponeringen för ivakaftor vid steady state visade att om dosen minskades från 150 mg var tolfte timme till 150 mg en gång per dag, skulle vuxna med måttligt nedsatt leverfunktion få värden för C_{min} vid steady state som var jämförbara med värden som erhölls med en dos på 150 mg var tolfte timme hos vuxna utan nedsatt leverfunktion.

Hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7 till 9), ökade ivakaftor-AUC med cirka 50 % efter flera doser under 10 dagar av antingen tezakaftor och ivakaftor eller ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor.

Påverkan av svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, poäng 10 till 15) på farmakokinetiken för ivakaftor, eller en kombinationsregim med ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor, har inte studerats. Omfattningen av ökningen av exponeringen för dessa patienter är inte känd men väntas vara högre än vad som observerats hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

För vägledning om lämplig användning och dosmodifiering, se tabell 3 i avsnitt 4.2.

Nedsatt njurfunktion

Inga farmakokinetiska studier har utförts med ivakaftor på patienter med nedsatt njurfunktion. I en human farmakokinetisk studie skedde en minimal eliminering av ivakaftor och dess metaboliter i urin (endast 6,6 % av total radioaktivitet återfanns i urinen). Det skedde en försumbar utsöndring av ivakaftor i urin som oförändrad modersubstans (mindre än 0,01 % efter en oral engångsdos på 500 mg).

Inga dosjusteringar rekommenderas för lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas dock när ivakaftor administreras till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Etnicitet

Etnicitet hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för ivakaftor hos vita (n=379) och icke-vita (n=29) patienter baserat på farmakokinetisk populationsanalys.

Kön

De farmakokinetiska parametrarna för ivakaftor är jämförbara för män och kvinnor.

Äldre

Kliniska studier på ivakaftor som monoterapi inbegrep inte tillräckligt antal patienter över 65 års ålder för att fastställa huruvida de farmakokinetiska parametrarna motsvarar eller inte motsvarar de som gäller för yngre vuxna.

Pediatrisk population

Predikterad exponering för ivakaftor baserat på observerade ivakaftor-koncentrationer i fas 2- och 3-studier som fastställts med hjälp av kompartmentanalys presenteras enligt åldersgrupp i tabell 10.

Tabell 10: Medelexponering (SD) för ivakaftor efter åldersgrupp

Åldersgrupp	Dos	$C_{min, ss}$ (µg/ml)	$AUC_{\tau, ss}$ (µg·h/ml)
1 månad upp till 2 månader (≥ 3 kg)*	13,4 mg var 24:e timme	0,300 (0,221)†	5,84 (2,98)†
2 månader upp till 4 månader (≥ 3 kg)*	13,4 mg var 12:e timme	0,406 (0,266)†	6,45 (3,43)†
4 månader upp till 6 månader (≥ 5 kg)*	25 mg var 12:e timme	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 månader upp till 12 månader (⩾5 kg till < 7 kg) ‡	25 mg var 12:e timme	0,336	5,41
6 månader upp till 12 månader (7 kg till < 14 kg)	50 mg var 12:e timme	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 månader upp till 24 månader (7 kg till < 14 kg)	50 mg var 12:e timme	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 månader upp till 24 månader (≥ 14 kg till < 25 kg)	75 mg var 12:e timme	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2–5 år (< 14 kg)	50 mg var 12:e timme	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2–5 år (≥ 14 kg till < 25 kg)	75 mg var 12:e timme	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6–11 år§ (≥ 14 kg till < 25 kg)	75 mg var 12:e timme	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6–11 år§ (≥ 25 kg)	150 mg var 12:e timme	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12–17 år	150 mg var 12:e timme	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Vuxna (≥ 18 år)	150 mg var 12:e timme	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Patienter i åldern 1 månad upp till 6 månader hade en gestationsålder på ≥ 37 veckor.

† Exponeringen hos patienter i åldern 1 månad upp till 4 månader är uppskattad baserat på simuleringar från den fysiologiskt baserade farmakokinetiska modellen som innehåller data från den givna åldersgruppen.

‡ Värden baserade på data från en patient; standardavvikelse inte rapporterad.

§ Exponeringen hos 6–11-åringar är uppskattad baserat på simuleringar från den populationsfarmakokinetiska modellen med hjälp av data som erhållits för denna åldersgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Dräktighet och fertilitet

Ivakaftor förknippades med lätt sänkning av sädesblåsornas vikt, en sänkning av totalt fertilitetsindex och antalet dräktigheter hos honor som parats med behandlade hanar och markant reducerat antal corpora lutea och implantationsställen med påföljande reducerad genomsnittlig kullstorlek och genomsnittligt antal livskraftiga embryon per kull hos behandlade honor. Nivån av inga observerade biverkningar (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) för fertilitetsfynd ger en exponeringsnivå på ungefär 4 gånger den systemiska exponeringen för ivakaftor och dess metaboliter vid administrering som ivakaftor monoterapi hos vuxna människor vid maximal rekommenderad humandos (MRHD).
Överföring av ivakaftor via placenta observerades hos dräktiga råttor och kaniner.

Peri- och postnatal utveckling

Ivakaftor sänkte index för överlevnad och laktation och orsakade en reducering av ungarnas kroppsvikt. NOAEL för livskraftighet och tillväxt hos avkomman ger en exponeringsnivå på ungefär 3 gånger den systemiska exponeringen för ivakaftor och dess metaboliter vid administrering som ivakaftor monoterapi hos vuxna människor vid MRHD.

Studier på juvenila djur

Kataraktfynd sågs hos juvenila råttor som doserades från postnatal dag 7 till och med 35 vid exponeringsnivåer av ivakaftor på 0,22 gånger MRHD baserat på systemisk exponering för ivakaftor och dess metaboliter vid administrering som ivakaftor monoterapi. Detta fynd har inte setts hos foster från råtthonor som behandlades med ivakaftor på gestationsdag 7 till 17, hos råttungar som exponerades för ivakaftor via mjölkintag upp till postnatal dag 20, hos 7 veckor gamla råttor eller hos hundar som var 3,5 till 5 månader gamla som behandlades med ivakaftor. Det är okänt vilken potentiell relevans dessa fynd har för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Kroskarmellosnatrium
Hypromellosacetatsuccinat
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Mannitol
Suckralos
Natriumlaurylsulfat (E487)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Blandningen har visats vara stabil i en timme efter att den blandats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Biaxiellt orienterad dospåse av polyetentereftalat/polyeten/folie/polyeten (BOPET/PE/folie/PE).

Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse, Kalydeco 25 mg granulat i dospåse, Kalydeco 50 mg granulat i dospåse och Kalydeco 75 mg granulat i dospåse

Förpackningsstorlekar med 56 dospåsar (innehåller fyra individuella plånboksförpackningar med 14 dospåsar per förpackning).

Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse, Kalydeco 59,5 mg granulat i dospåse och Kalydeco 75 mg granulat i dospåse

Förpackningsstorlekar med 28 dospåsar (innehåller 4 individuella plånboksförpackningar med 7 dospåsar per plånboksförpackning).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 juli 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 29 april 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats
Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	**Förfallodatum**
En långsiktig effektstudie för att jämföra sjukdomsprogressionen hos barn med CF som har en specificerad *CFTR*-regleringsmutation och är i åldern 2 till och med 5 år vid den tidpunkt då behandling med Kalydeco påbörjas med sjukdomsprogressionen i samtidig matchande kohort av barn med CF som aldrig har fått behandling med Kalydeco.	Interimsanalys 1: december 2017 Interimsanalys 2: december 2019 Interimsanalys 3: december 2021 Slutrapport: december 2023

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTER – 56 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

56 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Tas tillsammans med mat som innehåller fett.

Du får inte dela, tugga eller lösa upp tabletterna.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 150 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER – 56 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg tabletter
ivacaftor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex Pharmaceuticals

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTERKARTA – 28 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

28 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Bruksanvisning

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.

Tas tillsammans med mat som innehåller fett.

Du får inte dela, tugga eller lösa upp tabletterna.

För in fliken nedan för att stänga.

Öppna.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 150 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA – 28 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Bruksanvisning

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.

Tas tillsammans med mat som innehåller fett.

Du får inte dela, tugga eller lösa upp tabletterna.

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER – 28 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg tabletter
ivacaftor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTERKARTA – 28 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 75 mg filmdragerade tabletter
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 75 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

28 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Bruksanvisning

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.

Tas tillsammans med mat som innehåller fett.

Du får inte dela, tugga eller lösa upp tabletterna.

För in fliken nedan för att stänga.

Öppna.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 75 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA – 28 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 75 mg filmdragerade tabletter
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 75 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

7 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Bruksanvisning

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.

Tas tillsammans med mat som innehåller fett.

Du får inte dela, tugga eller lösa upp tabletterna.

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER – 28 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 75 mg tabletter
ivacaftor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

56 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Tas tillsammans med mat som innehåller fett.

Du får inte dela, tugga eller lösa upp tabletterna.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 150 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

56 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse
Ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 13,4 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

28 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 7 dospåsar per förpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Lyft här för att öppna

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/010

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 13,4 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 13,4 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

7 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Använd alla sju dagarnas doser innan en ny plånboksförpackning påbörjas.

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7.	ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8.	UTGÅNGSDATUM

9.	SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10.	SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11.	INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12.	NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/010

13.	TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14.	ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15.	BRUKSANVISNING

16.	INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17.	UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18.	UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kalydeco 13,4 mg granulat
ivacaftor
Oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Vertex Pharmaceuticals

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 13,4 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

56 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 14 dospåsar per förpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Lyft här för att öppna

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/011

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 13,4 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 13,4 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

14 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Använd alla sju dagarnas doser innan en ny plånboksförpackning påbörjas.

Morgon

Kväll

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/011

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kalydeco 13,4 mg granulat
ivacaftor

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Vertex Pharmaceuticals

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 25 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 25 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

56 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 14 dospåsar per förpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Lyft här för att öppna

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 25 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 25 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 25 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

14 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Använd alla sju dagarnas doser innan en ny plånboksförpackning påbörjas.

Morgon

Kväll

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kalydeco 25 mg granulat
ivacaftor
Oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Vertex Pharmaceuticals

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 50 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 50 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

56 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 14 dospåsar per förpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Lyft här för att öppna

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 50 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 50 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 50 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

14 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Använd alla sju dagarnas doser innan en ny plånboksförpackning påbörjas.

Morgon

Kväll

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kalydeco 50 mg granulat
ivacaftor
Oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Vertex Pharmaceuticals

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 59,5 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 59,5 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

28 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 7 dospåsar per förpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Lyft här för att öppna

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 59,5 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 59,5 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 59,5 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

7 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Använd alla sju dagarnas doser innan en ny plånboksförpackning påbörjas.

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kalydeco 59,5 mg granulat
ivacaftor
Oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Vertex Pharmaceuticals

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 75 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

56 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 14 dospåsar per förpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Lyft här för att öppna

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 75 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 75 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

14 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Använd alla sju dagarnas doser innan en ny plånboksförpackning påbörjas.

Morgon

Kväll

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kalydeco 75 mg granulat
ivacaftor
Oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Vertex Pharmaceuticals

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE – 28 STYCK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 75 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

28 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 7 dospåsar per förpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Lyft här för att öppna

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 75 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE – 7 STYCK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse
ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse med granulat innehåller 75 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Granulat i dospåse

7 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Bruksanvisning

Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska som håller rumstemperatur eller lägre och drick eller ät upp allt.

Använd inom en timme efter att det blandats, precis före eller efter en måltid eller ett mellanmål som innehåller fett.

Använd alla sju dagarnas doser innan en ny plånboksförpackning påbörjas.

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSAR – 28 STYCK

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kalydeco 75 mg granulat
ivacaftor
Oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Vertex Pharmaceuticals

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Kalydeco 75 mg filmdragerade tabletter
Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter
ivakaftor

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kalydeco är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Kalydeco
3. Hur du tar Kalydeco
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kalydeco ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kalydeco är och vad det används för

Kalydeco innehåller den aktiva substansen ivakaftor. Ivakaftor verkar på CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), ett protein som bildar en kanal på cellytan som möjliggör transport av partiklar såsom klorid in i och ut ur cellen. På grund av mutationer i *CFTR*-genen (se nedan) minskas kloridtransporten hos de som har cystisk fibros (CF). Ivakaftor hjälper vissa onormala CFTR-proteiner att öppnas oftare för att förbättra kloridtransporten in i och ut ur cellen.

Kalydeco tabletter används:
- som monoterapi för patienter i åldern 6 år och äldre, som väger 25 kg eller mer, med cystisk fibros (CF) som har en *R117H-CFTR*-mutation eller en av följande mutationer i *CFTR*-genen: *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* eller *S549R*.

- i kombination med tezakaftor/ivakaftor tabletter för patienter i åldern 6 år och äldre med CF som har två *F508del*-mutationer i *CFTR*-genen (homozygot för *F508del*-mutationen) eller som har en *F508del*-mutation och vissa andra mutationer som leder till mindre mängd och/eller sämre funktion hos CFTR-proteinet (heterozygot för *F508del*-mutationen och mutation för kvarstående funktion (RF-mutation)). Om du har ordinerats Kalydeco att tas med tezakaftor/ivakaftor, läs bipacksedeln för tezakaftor/ivakaftor. Den innehåller viktig information om hur dessa två läkemedel ska tas.

- i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tabletter för patienter i åldern 6 år och äldre som har CF, med minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen. Om du har ordinerats Kalydeco att tas med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, läs bipacksedeln för den senare. Den innehåller viktig information om hur dessa två läkemedel ska tas.

2. Vad du behöver veta innan du tar Kalydeco

Ta inte Kalydeco
- om du är allergisk mot ivakaftor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Kalydeco.

- Tala med läkare innan du tar Kalydeco om du har eller tidigare har haft leverbesvär. Läkaren kan behöva justera din dos.
- Man har sett förhöjda nivåer av leverenzymer i blodet hos vissa personer som får Kalydeco (enbart eller i kombination med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor). Tala genast om för läkaren om du har något av följande symtom, som kan vara tecken på leverproblem:
- smärta eller obehag i övre delen av magen på höger sida
- gulaktig hud eller gula ögonvitor
- förlorad aptit
- illamående eller kräkning
- mörk urin.

- Innan och under behandlingen kommer läkaren att ta några blodprover för att kontrollera levern, särskilt under det första året och i synnerhet om blodproverna tidigare har visat höga nivåer av leverenzymer.

- Depression (inklusive självmordstankar och självmordsbeteenden) har rapporterats hos patienter medan de tar Kalydeco, huvudsakligen vid kombinationsbehandling med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och vanligtvis inom de tre första månaderna av behandlingen. Kontakta omedelbart läkare om du (eller någon som tar detta läkemedel) får något av följande symtom: nedstämdhet eller förändrat humör, ångest, känslomässigt obehag eller tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Dessa symtom kan vara tecken på depression.

- Tala med din läkare om du har eller tidigare har haft njursjukdom.

- Kalydeco rekommenderas inte om du har genomgått organtransplantation.

- Tala med läkare om du använder hormonella preventivmedel, t.ex. p-piller. Detta kan innebära att du mer sannolikt kan få hudutslag när du tar Kalydeco i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

- Grumling av ögats lins (grå starr), utan någon effekt på synen, har noterats hos en del barn och ungdomar som behandlas med Kalydeco (enbart eller i kombination med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor).
  Din läkare kan göra vissa synundersökningar före och under behandlingen.

- Kalydeco ska endast användas om du har en av de mutationer i CFTR-genen som anges i avsnitt 1 (Vad Kalydeco är och vad det används för).

Barn och ungdomar
Ge inte detta läkemedel till barn under 1 månads ålder eftersom det är okänt om ivakaftor är säkert och effektivt för dessa barn.

Ge inte detta läkemedel i kombination med tezakaftor/ivakaftor till barn under 6 år eller med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor till barn under 2 år, då det inte är känt om det är säkert och effektivt för dem.

Andra läkemedel och Kalydeco
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Vissa läkemedel kan påverka hur Kalydeco verkar eller göra biverkningar mer sannolika. Tala i synnerhet om för din läkare om du tar något av de läkemedel som anges nedan. Din läkare kan besluta att justera dosen eller om du behöver extra kontroller.

- **läkemedel mot svamp** (används för att behandla svampinfektioner). Dessa kan inkludera flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol och vorikonazol.
- **antibiotika** (används för att behandla bakterieinfektioner). Dessa kan inkludera klaritromycin, erytromycin, rifabutin, rifampicin och telitromycin.
- **läkemedel vid epilepsi** (används för att behandla epileptiska anfall). Dessa kan inkludera karbamazepin, fenobarbital och fenytoin.
- **växtbaserade läkemedel**. Dessa kan inkludera johannesört (*Hypericum perforatum*).
- **immunhämmande läkemedel** (används efter en organtransplantation). Dessa kan inkludera ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus.
- **hjärtglykosider** (som används för att behandla vissa hjärttillstånd). Dessa kan inkludera digoxin.
- **antikoagulantia** (som används för att förhindra blodproppar). Dessa kan inkludera warfarin.
- **blodtryckssänkande läkemedel**. Dessa kan inkludera verapamil.

Kalydeco med mat och dryck

Undvik mat och dryck som innehåller grapefrukt medan du behandlas, eftersom dessa frukter kan öka biverkningarna av Kalydeco genom att öka mängden ivakaftor i din kropp.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Det kan vara bättre att om möjligt avstå från att använda Kalydeco under graviditet. Läkaren hjälper dig att bestämma vad som är bäst för dig och ditt barn.

Ivakaftor passerar över till bröstmjölk. Om du planerar att amma, rådfråga din läkare innan du tar Kalydeco. Läkaren kommer att avgöra om du ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med ivakaftor, och kommer att ta hänsyn till barnets nytta av amningen och din nytta av behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner
Kalydeco kan göra dig yr. Kör inte bil, cykla eller använd maskiner om du känner dig yr.

Kalydeco innehåller laktos och natrium
Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta läkaren innan du tar detta läkemedel.

Kalydeco innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Kalydeco

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Läkaren kommer att fastställa vilket läkemedel och vilken dos som är rätt för dig.

Doseringsrekommendationer för Kalydeco ges i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsrekommendationer

Ålder/vikt	Morgondos	Kvällsdos
Kalydeco som monoterapi		
6 år och äldre, ≥ 25 kg	En tablett Kalydeco 150 mg	En tablett Kalydeco 150 mg
Kalydeco i kombination med tezakaftor/ivakaftor		
6 år upp till 12 år, < 30 kg	En tablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg	En tablett Kalydeco 75 mg
6 år upp till 12 år, ≥ 30 kg	En tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	En tablett Kalydeco 150 mg
12 år och äldre	En tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	En tablett Kalydeco 150 mg
Kalydeco i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor		
6 år upp till 12 år, < 30 kg	Två tabletter ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/elexakaftor 50 mg	En tablett Kalydeco 75 mg
6 år upp till 12 år, ≥ 30 kg	Två tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg	En tablett Kalydeco 150 mg
12 år och äldre	Två tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg	En tablett Kalydeco 150 mg

Ta morgon- och kvällsdoserna med ungefär 12 timmar emellan tillsammans med mat som innehåller fett.

Du måste fortsätta med alla andra läkemedel som du använder, såvida inte din läkare talar om för dig att sluta använda något av dem.

Om du har leverbesvär, antingen måttliga eller svåra, kan läkaren behöva minska dosen av dina tabletter, eftersom din lever inte rensar ut läkemedlet lika fort som hos personer som har normal leverfunktion.

Detta läkemedel är avsett att tas via munnen.

Svälj tabletten hel. Du får inte dela, tugga eller lösa upp tabletten. Tabletterna ska tas med mat som innehåller fett.

Måltider eller mellanmål som innehåller fett inkluderar sådana som tillagas med smör eller oljor eller som innehåller ägg. Andra livsmedel som innehåller fett är:
- ost, standardmjölk (3 %), helmjölksprodukter, yoghurt, choklad
- kött, fet fisk
- avokado, hummus, sojabaserade produkter (tofu)
- nötter, näringsbarer eller näringsdrycker som innehåller fett.

Om du har tagit för stor mängd av Kalydeco
Du kan få biverkningar, inklusive dem som nämns i avsnitt 4 nedan. Om detta händer ska du rådfråga läkare eller apotekspersonal. Ta om möjligt med dig ditt läkemedel och den här bipacksedeln.

Om du har glömt att ta Kalydeco
Ta den missade dosen om det har gått mindre än 6 timmar sedan du skulle ha tagit den. Annars väntar du tills det är dags för nästa schemalagda dos precis som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Kalydeco
Ta Kalydeco så länge som din läkare rekommenderar. Sluta inte om inte din läkare säger att du ska göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar
Buksmärta (ont i magen) och förhöjda nivåer av leverenzymer i blodet.

Möjliga tecken på leverproblem
Förhöjda värden av leverenzymer i blodet är vanligt hos patienter med CF och har även rapporterats hos patienter som tar enbart Kalydeco eller Kalydeco i kombination med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

Hos patienter som tar Kalydeco i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor har leverskada och försämrad leverfunktion rapporterats hos personer med svår leversjukdom. En försämring av leverfunktionen kan vara allvarlig och transplantation kan behövas.

Följande kan vara tecken på leverbesvär:
- smärta eller obehag i övre, högra delen av magen (buken)
- gulaktig hud eller gula ögonvitor
- aptitförlust
- illamående eller kräkningar
- mörk urin.

Depression
Tecken på detta är bland annat nedstämdhet eller förändrat humör, ångest och känslomässigt obehag.

Tala genast om för din läkare om du har något av dessa symtom.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- övre luftvägsinfektion (förkylning), inklusive halsont och nästäppa
- huvudvärk
- yrsel
- diarré
- smärta i magen (buken)
- förändringar av typen av bakterier i upphostningar
- förhöjda leverenzymer (tecken på leverpåverkan)
- hudutslag.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- rinnande näsa
- ont i öronen, öronbesvär
- ringningar i öronen
- rodnad inne i örat
- åkomma i innerörat (känsla av yrsel eller att det snurrar)
- besvär i bihålorna (täppta bihålor)
- rodnad i halsen
- knöl i bröstet
- illamående
- influensa
- lågt blodsocker (hypoglykemi)
- onormal andning (andnöd eller svårt att andas)

- gaser
- akne
- klåda i huden
- förhöjt kreatinfosfokinasvärde (tecken på nerbrytning av muskler) i blodprover.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- täppta öron/lock för öronen
- bröstkörtelinflammation
- bröstkörtelförstoring hos män
- förändringar eller smärta i bröstvårtorna
- pipljud
- förhöjt blodtryck.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)
- Skada på levern (leverskada)
- Ökad nivå av bilirubin (blodprov från levern)

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar
De biverkningar som man har sett hos barn och ungdomar liknar dem som observerats hos vuxna. Förhöjda nivåer av leverenzymer förekommer dock oftare hos små barn.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kalydeco ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, blistret och burketiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är ivakaftor.

Kalydeco 75 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg ivakaftor.

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ivakaftor.

Övriga innehållsämnen är:
- Tablettkärna: cellulosa, mikrokristallin, laktosmonohydrat, hypromellosacetatsuccinat, kroskarmellosnatrium, natriumlaurylsulfat (E487), kiseldioxid, kolloidal, vattenfri och magnesiumstearat.
- Tablettens filmdragering: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), makrogol (PEG 3350), talk, indigokarmin aluminiumlack (E132) och karnaubavax.
- Tryckbläck: schellack, svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520) och ammoniaklösning, koncentrerad.

Se slutet av avsnitt 2 – Kalydeco innehåller laktos och natrium.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kalydeco 75 mg filmdragerade tabletter är ljusblå, kapselformade, 12,7 mm × 6,8 mm och präglade med ”V 75” i svart bläck på ena sidan och omärkta på den andra.

Följande förpackningar är tillgängliga:
- Förpackning med blisterkartor med 28 filmdragerade tabletter

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter är ljusblå, kapselformade, 16,5 mm × 8,4 mm och präglade med ”V 150” i svart bläck på ena sidan och omärkta på den andra.

Följande förpackningar är tillgängliga:
- Förpackning med blisterkartor med 28 filmdragerade tabletter
- Blisterförpackning med 56 filmdragerade tabletter
- Burk med 56 filmdragerade tabletter

Innehavare av godkännande för försäljning

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland
Tfn: +353 (0)1 761 7299

Tillverkare

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España
Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα
Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia
Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Bipacksedel: Information till patienten

Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse
Kalydeco 25 mg granulat i dospåse
Kalydeco 50 mg granulat i dospåse
Kalydeco 59,5 mg granulat i dospåse
Kalydeco 75 mg granulat i dospåse
ivakaftor

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kalydeco är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Kalydeco
3. Hur ditt barn tar Kalydeco
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kalydeco ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kalydeco är och vad det används för

Kalydeco innehåller den aktiva substansen ivakaftor. Ivakaftor verkar på CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), ett protein som bildar en kanal på cellytan som möjliggör transport av partiklar såsom klorid in i och ut ur cellen. På grund av mutationer i *CFTR*-genen (se nedan) minskas kloridtransporten hos de som har cystisk fibros (CF). Ivakaftor hjälper vissa onormala CFTR-proteiner att öppnas oftare för att förbättra kloridtransporten in i och ut ur cellen.

Kalydeco granulat används:

- som enda läkemedel för behandling av spädbarn och barn i åldern 1 månad och äldre, som väger från 3 kg upp till 25 kg, med cystisk fibros (CF) som har en *R117H-CFTR*-mutation eller en av följande mutationer i *CFTR*-genen: *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* eller *S549R*.

- i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor granulat för patienter i åldern 2 till 6 år som har CF, med minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen. Om du har ordinerats Kalydeco att tas med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, läs bipacksedeln för den senare. Den innehåller viktig information om hur dessa två läkemedel ska tas.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Kalydeco

Ge inte ditt barn Kalydeco

- om ditt barn är allergiskt mot ivakaftor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet
Tala med ditt barns läkare innan ditt barn tar Kalydeco.

- Tala med ditt barns läkare om ditt barn har eller tidigare har haft leverbesvär. Läkaren kan behöva justera ditt barns dos.
- Man har sett förhöjda nivåer av leverenzymer i blodet hos vissa personer som får Kalydeco (enbart eller i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor). Tala genast om för läkaren om ditt barn har något av följande symtom, som kan vara tecken på leverproblem:
- smärta eller obehag i övre delen av magen på höger sida
- gulaktig hud eller gula ögonvitor
- förlorad aptit
- illamående eller kräkning
- mörk urin.

- Innan och under tiden ditt barn tar behandlingen kommer läkaren att ta några blodprover för att kontrollera levern, särskilt under det första året och i synnerhet om blodproverna tidigare har visat höga nivåer av leverenzymer.

- Depression (inklusive självmordstankar och självmordsbeteenden) har rapporterats hos patienter medan de tar Kalydeco, huvudsakligen vid kombinationsbehandling med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och vanligtvis inom de tre första månaderna av behandlingen. Kontakta omedelbart läkare om du (eller någon som tar detta läkemedel) får något av följande symtom: nedstämdhet eller förändrat humör, ångest, känslomässigt obehag eller tankar på att skada dig själv eller begå självmord. Dessa symtom kan vara tecken på depression.

- Tala med ditt barns läkare om du har fått veta att ditt barn har eller har haft en njursjukdom.

- Kalydeco rekommenderas inte till patienter som har genomgått organtransplantation.

- Grumling av ögats lins (grå starr), utan någon effekt på synen, har noterats hos en del barn och ungdomar under behandlingen (enbart eller i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor). Ditt barns läkare kan göra vissa undersökningar av ögonen före eller under behandlingen.

- Kalydeco ska endast användas om ditt barn har en av de mutationer på *CFTR*-genen som anges i avsnitt 1 (Vad Kalydeco är och vad det används för).

Barn
Ge inte detta läkemedel till barn under 1 månads ålder eftersom det är okänt om ivakaftor är säkert och effektivt för dessa barn.

Ge inte detta läkemedel i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor till barn under 2 år, då det inte är känt om det är säkert och effektivt för dem.

Andra läkemedel och Kalydeco
Tala om för läkare eller apotekspersonal om ditt barn använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Vissa läkemedel kan påverka hur Kalydeco verkar eller göra biverkningar mer sannolika. Tala i synnerhet om för ditt barns läkare om ditt barn tar något av de läkemedel som anges nedan. Läkaren kan besluta att justera dosen eller om ditt barn behöver extra kontroller.

- **läkemedel mot svamp** (används för att behandla svampinfektioner). Dessa kan inkludera flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol och vorikonazol.
- **antibiotika** (används för att behandla bakterieinfektioner). Dessa kan inkludera klaritromycin, erytromycin, rifabutin, rifampicin och telitromycin.
- **läkemedel vid epilepsi** (används för att behandla epileptiska anfall). Dessa kan inkludera karbamazepin, fenobarbital och fenytoin.

- **växtbaserade läkemedel**. Dessa kan inkludera johannesört (*Hypericum perforatum*).
- **immunhämmande läkemedel** (används efter en organtransplantation). Dessa kan inkludera ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus.
- **hjärtglykosider** (som används för att behandla vissa hjärttillstånd). Dessa kan inkludera digoxin.
- **antikoagulantia** (som används för att förhindra blodproppar). Dessa kan inkludera warfarin.
- **diabetesläkemedel**. Dessa kan inkludera glimepirid och glipizid.
- **blodtryckssänkande läkemedel**. Dessa kan inkludera verapamil.

Kalydeco med mat och dryck

Undvik att ge ditt barn mat eller dryck som innehåller grapefrukt medan han/hon behandlas , eftersom dessa frukter kan öka biverkningarna av Kalydeco genom att öka mängden ivakaftor i ditt barns kropp.

Körförmåga och användning av maskiner

Kalydeco kan ge ditt barn yrsel. Ditt barn bör inte cykla eller göra något annat som kräver hans/hennes fulla uppmärksamhet om ditt barn får yrsel.

Kalydeco innehåller laktos och natrium
Om ditt barn inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta ditt barns läkare innan ditt barn tar detta läkemedel.

Kalydeco innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur ditt barn tar Kalydeco

Ge alltid ditt barn detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga barnets läkare om du är osäker.

Ditt barns läkare kommer att bestämma rätt dos för ditt barn. Ditt barn måste fortsätta med alla andra läkemedel som han eller hon använder, såvida inte barnets läkare ger rådet att han eller hon ska sluta använda något av dem.

Doseringsrekommendationer för Kalydeco anges i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsrekommendationer

Ålder/vikt	**Morgondos**	**Kvällsdos**
Kalydeco som monoterapi		
1 månad upp till 2 månader, ≥ 3 kg	En dospåse med Kalydeco 13,4 mg granulat	Ingen kvällsdos
2 månader upp till 4 månader, ≥ 3 kg	En dospåse med Kalydeco 13,4 mg granulat	En dospåse med Kalydeco 13,4 mg granulat
4 månader upp till 6 månader, ≥ 5 kg	En dospåse med Kalydeco 25 mg granulat	En dospåse med Kalydeco 25 mg granulat
6 månader och äldre, ≥ 5 kg till < 7 kg	En dospåse med Kalydeco 25 mg granulat	En dospåse med Kalydeco 25 mg granulat
6 månader och äldre, ≥ 7 kg till < 14 kg	En dospåse med Kalydeco 50 mg granulat	En dospåse med Kalydeco 50 mg granulat
6 månader och äldre, ≥ 14 kg till < 25 kg	En dospåse med Kalydeco 75 mg granulat	En dospåse med Kalydeco 75 mg granulat
6 månader och äldre, ≥ 25 kg	Se bipacksedeln för Kalydeco tabletter	
Kalydeco i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor		

Ålder/vikt	Morgondos	Kvällsdos
2 år upp till 6 år, 10 kg till < 14 kg	En dospåse med ivakaftor 60 mg/tezakaftor 40 mg/elexakaftor 80 mg granulat	En dospåse med Kalydeco 59,5 mg granulat
2 år upp till 6 år, ≥ 14 kg	En dospåse med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg granulat	En dospåse med Kalydeco 75 mg granulat

Ge ditt barn morgon- och kvällsdosen av granulatet med ungefär 12 timmars mellanrum.

Om ditt barn har leverbesvär, kan läkaren behöva minska dosen av Kalydeco, eftersom ditt barns lever inte rensar ut läkemedlet lika fort som hos barn som har normal leverfunktion.

- **Måttliga leverbesvär hos barn i åldern 6 månader och äldre**: dosen kan sänkas till hälften av dosen som anges i tabellen ovan, det vill säga en dospåse en gång dagligen.
- **Svåra leverbesvär hos barn i åldern 6 månader och äldre**: användning rekommenderas inte men barnets läkare avgör om det är lämpligt för ditt barn att använda detta läkemedel och i så fall måste dosen (enligt tabellen ovan) sänkas till en dospåse varannan dag.
- **Leverbesvär hos barn i åldern 1 månad och upp till 6 månaders ålder:** användning rekommenderas inte.

Kalydeco är avsett att tas via munnen.

Varje dospåse är endast avsedd för engångsbruk.

Hur du ger Kalydeco till ditt barn:

- Håll dospåsen med granulat med snittlinjen uppåt.
- Skaka dospåsen försiktigt så att innehållet hamnar i botten.
- Riv eller klipp upp dospåsen längs snittlinjen.
- Blanda dospåsens hela innehåll med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska. Maten eller vätskan ska vara rumstempererad eller svalare. Några exempel på åldersanpassad, mjuk mat eller vätska är mosad frukt eller mosade grönsaker, yoghurt, äppelmos, vatten, mjölk, bröstmjölk, modersmjölksersättning eller juice.
- När produkten blandats ger du den omedelbart till ditt barn. Om detta inte är möjligt, ska du ge den inom en timme efter blandning. Se till att hela blandningen intas omedelbart.
- En måltid eller ett mellanmål som innehåller fett ska ges till ditt barn precis före eller precis efter dosering (några exempel finns nedan).

Måltider eller mellanmål som innehåller fett inkluderar sådana som tillagas med smör eller oljor eller som innehåller ägg. Andra livsmedel som innehåller fett är:

- ost, standardmjölk (3 %), helmjölksprodukter, yoghurt, bröstmjölk, modersmjölksersättning, choklad
- kött, fet fisk
- avokado, hummus, sojabaserade produkter (tofu)
- nötter, näringsbarer eller näringsdrycker som innehåller fett

Om ditt barn har tagit för stor mängd av Kalydeco

Ditt barn kan få biverkningar, inklusive dem som nämns i avsnitt 4 nedan. Om detta händer ska du rådfråga läkare eller apotekspersonal. Ta om möjligt med dig ditt barns läkemedel och den här bipacksedeln.

Om du har glömt att ge ditt barn Kalydeco
Ge ditt barn den missade dosen om det har gått mindre än 6 timmar sedan ditt barn skulle ha tagit den. Annars väntar du tills det är dags för ditt barns nästa schemalagda dos precis som vanligt. Ge inte ditt barn dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ge ditt barn Kalydeco
Ge Kalydeco till ditt barn så länge som ditt barns läkare rekommenderar det. Sluta inte att ge det om inte ditt barns läkare säger att du ska göra det. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar
Buksmärta (ont i magen) och förhöjda nivåer av leverenzymer i blodet.

Möjliga tecken på leverproblem
Förhöjda värden av leverenzymer i blodet är vanligt hos patienter med CF och har också rapporterats hos patienter som tar Kalydeco, enbart eller i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

Hos patienter som tar Kalydeco i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor har leverskada eller försämrad leverfunktion hos personer med svår leversjukdom rapporterats. Den försämrade leverfunktionen kan vara allvarlig och kan kräva transplantation.

Följande kan vara tecken på leverbesvär:
- smärta eller obehag i övre, högra delen av magen (buken)
- gulaktig hud eller gula ögonvitor
- aptitförlust
- illamående eller kräkningar
- mörk urin

Depression
Tecken på detta är bland annat nedstämdhet eller förändrat humör, ångest och känslomässigt obehag.

Tala genast om för ditt barns läkare om ditt barn får någon av dessa.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- övre luftvägsinfektion (förkylning), inklusive halsont och nästäppa
- huvudvärk
- yrsel
- diarré
- ont i magen eller buken
- förändringar av typen av bakterier i upphostningar
- förhöjda leverenzymer (tecken på leverpåfrestningar)
- hudutslag

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- rinnande näsa
- ont i öronen, öronbesvär
- ringningar i öronen
- rodnad inne i örat
- åkomma i innerörat (känsla av yrsel eller att det snurrar)
- besvär i bihålorna (täppta bihålor)

- rodnad i halsen
- knöl i bröstet
- illamående
- influensa
- lågt blodsocker (hypoglykemi)
- onormal andning (andnöd eller svårt att andas)
- gaser
- finnar (akne)
- klåda i huden
- förhöjt kreatininfosfokinas (tecken på nedbrytning av muskler) i blodprover

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- täppta öron/lock för öronen
- bröstkörtelinflammation
- bröstkörtelförstoring hos män
- förändringar eller smärta i bröstvårtorna
- pipljud
- förhöjt blodtryck.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)
- Skada på levern (leverskada
- Ökad nivå av bilirubin (blodprov från levern)

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar
De biverkningar som man har sett hos barn och ungdomar liknar dem som observerats hos vuxna. Förhöjda nivåer av leverenzymer förekommer dock oftare hos små barn.

Rapportering av biverkningar
Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kalydeco ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, plånboksförpackningen och dospåsen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Blandningen har visats vara stabil i en timme efter att den blandats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
Den aktiva substansen är ivakaftor.

Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse:
Varje dospåse innehåller 13,4 mg ivakaftor.

Kalydeco 25 mg granulat i dospåse:
Varje dospåse innehåller 25 mg ivakaftor.

Kalydeco 50 mg granulat i dospåse:
Varje dospåse innehåller 50 mg ivakaftor.

Kalydeco 59,5 mg granulat i dospåse:
Varje dospåse innehåller 59,5 mg ivakaftor.

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse:
Varje dospåse innehåller 75 mg ivakaftor.

Övriga innehållsämnen är: kiseldioxid, kolloidal, vattenfri, kroskarmellosnatrium, hypromellosacetatsuccinat, laktosmonohydrat, magnesiumstearat, mannitol, suckralos och natriumlaurylsulfat (E487).

Se slutet av avsnitt 2 – Kalydeco innehåller laktos och natrium.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse är vita till benvita granulat.
Kalydeco 25 mg granulat i dospåse är vita till benvita granulat.
Kalydeco 50 mg granulat i dospåse är vita till benvita granulat.
Kalydeco 59,5 mg granulat i dospåse är vita till benvita granulat.
Kalydeco 75 mg granulat i dospåse är vita till benvita granulat.

Granulaten finns i dospåsar.

Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse, Kalydeco 25 mg granulat i dospåse, Kalydeco 50 mg granulat i dospåse och Kalydeco 75 mg granulat i dospåse:

Förpackningsstorlekar med 56 dospåsar (innehåller 4 individuella plånboksförpackningar med 14 dospåsar per förpackning):

Kalydeco 13,4 mg granulat i dospåse, Kalydeco 59,5 mg granulat i dospåse och Kalydeco 75 mg granulat i dospåse:

Förpackningsstorlekar med 28 dospåsar (innehåller 4 individuella plånboksförpackningar med 7 dospåsar per plånboksförpackning):

Innehavare av godkännande för försäljning
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland
Tfn: +353 (0)1 761 7299

Tillverkare
Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España
Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα
Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia
Vertex Pharmaceuticals (Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu/. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.