

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg ivakaftor.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 167,2 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lyseblå, kapselformede filmdrasjerte tabletter som har “V 150” i svart trykk på den ene siden og er blanke på den andre siden (16,5 mm x 8,4 mm i modifisert tablettform).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kalydeco tabletter er indisert til behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) fra 6 års alder som veier 25 kg eller mer og har en av følgende regulerings (klasse III)-mutasjoner i *CFTR*-genet: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R* (se pkt. 4.4 og 5.1).

Kalydeco tabletter er også indisert til behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) fra 18 års alder som har en *R117H*-mutasjon i *CFTR*-genet (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kalydeco skal kun forskrives av leger med erfaring innen behandling av cystisk fibrose. Dersom pasientens genotype er ukjent, bør det foretas en nøyaktig og validert genotypingsmetode før behandlingsstart for å bekrefte en av de ovennevnte regulerings (klasse III)-mutasjonene eller en *R117H*-mutasjon i minst ett allel av *CFTR*-genet. Fasen av poly-T-varianten identifisert med *R117H*-mutasjonen bør fastsettes i samsvar med lokale kliniske anbefalinger.

Dosering

Voksne, ungdom og barn fra 6 års alder som veier 25 kg eller mer

Anbefalt dose av Kalydeco tabletter er 150 mg oralt hver 12. time (300 mg total døgndose) sammen med fettholdig mat.

Glemt dose

Dersom en dose glemmes inntil 6 timer etter tidspunktet den vanligvis tas, skal pasienten få beskjed om å ta den så snart som mulig og deretter ta neste dose til vanlig fastsatt tid. Dersom det er gått mer

enn 6 timer fra tidspunktet dosen vanligvis tas, skal pasienten få beskjed om å vente til neste fastsatte dose.

Samtidig bruk av CYP3A-hemmere

Ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin og klaritromycin) bør dosen av Kalydeco reduseres til 150 mg to ganger i uken (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (f.eks. flukonazol, erytromycin) bør dosen av Kalydeco reduseres til 150 mg én gang daglig (pkt. 4.4 og 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre

Selv om svært begrensede data er tilgjengelige for eldre pasienter med en *R117H-CFTR*-mutasjon behandlet med ivakaftor i studie 6, anses ikke dosejustering å være nødvendig med mindre det foreligger moderat nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet anbefales hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved bruk av Kalydeco hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30 ml/minutt eller lavere) eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) anbefales en redusert dose på 150 mg én gang daglig. Det er ingen erfaring med bruk av Kalydeco hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon, og bruk er derfor ikke anbefalt med mindre nytten oppveier risikoen. I slike tilfeller bør startdosen være 150 mg annenhver dag. Doseringsintervallet bør modifieres ut fra klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Effekt og sikkerhet av Kalydeco hos barn under 2 år med en regulerings (klasse III)-mutasjon har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

En hensiktsmessig dose til barn under 6 år som veier mindre enn 25 kg er ikke mulig med Kalydeco tabletter.

Effekt av Kalydeco hos pasienter under 18 år med en *R117H*-mutasjon i *CFTR*-genet har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.4, 4.8 og 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kalydeco bør tas sammen med fettholdig mat.

Mat som inneholder grapefrukt eller pomerans (bitre appelsiner) bør unngås ved behandling med Kalydeco (se pkt. 4.5).

Pasientene bør instrueres om å svelge tablettene hele (dvs. pasientene skal ikke tygge, knuse eller løse opp tablettene).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kun pasienter med CF som hadde en *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R*-regulerings (klasse III)- eller en *R117H*-mutasjon i minst ett allel av *CFTR*-genet ble inkludert i studie 1, 2, 5 og 6 (se pkt. 5.1).

I studie 5 ble fire pasienter med *G970R*-mutasjon inkludert. Hos tre av fire pasienter var endring i kloridtest i svette <5 mmol/l, og denne gruppen viste ikke en klinisk relevant bedring i FEV₁ etter 8 ukers behandling. Klinisk effekt hos pasienter med *G970R*-mutasjon i *CFTR*-genet kunne ikke fastslås (se pkt. 5.1).

Effektresultater fra en fase II-studie med pasienter med CF som var homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet viste ingen statistisk signifikant forskjell i FEV₁ etter 16 ukers ivakaftorbehandling sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1). Bruk av Kalydeco hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Effekt ble ikke påvist hos pasienter i alderen 6 til 11 år med CF som hadde en *R117H*-mutasjon, og kun to ungdomspasienter ble inkludert i studie 6 (se pkt. 5.1).

Det er vist mindre holdepunkter for en positiv effekt av ivakaftor hos pasienter med en *R117H-7T*-mutasjon forbundet med mindre alvorlig sykdom (se pkt. 5.1). Når det er mulig bør fasen av poly-T-varianten identifisert med *R117H*-mutasjonen fastsettes, da dette kan være informativt ved vurdering av behandling av pasienter med en *R117H*-mutasjon (se pkt. 4.2).

Effekt på leverfunksjonsprøver

Moderate økninger i transaminaser (alanintransaminase [ALAT] eller aspartattransaminase [ASAT]) er vanlige hos personer med CF. I placebokontrollerte studier (studie 1 og 2) var insidens av transaminaseøkninger (>3 x øvre normalgrense [ULN]) tilsvarende hos forsøkspersonene i ivakaftor- og placebogruppene (se pkt. 4.8). I undergruppen av pasienter med en anamnese med økte transaminaser, er økt ALAT eller ASAT rapportert hyppigere hos pasienter som fikk ivakaftor sammenlignet med placebo. Leverfunksjonsprøver er derfor anbefalt hos alle pasienter før oppstart med ivakaftor, hver 3. måned første behandlingsår og deretter årlig. Hos alle pasienter med en anamnese med transaminaseøkninger, bør hyppigere overvåking av leverfunksjonsprøver overveies.

Pasienter som får økte transaminasenivåer bør overvåkes nøye til forstyrrelsen opphører. Doseringen bør avbrytes hos pasienter med ALAT eller ASAT høyere enn 5 ganger ULN. Etter opphør av transaminaseøkninger bør nytte og risiko ved å gjenoppta dosering med Kalydeco overveies.

Nedsatt leverfunksjon

Bruk av ivakaftor er ikke anbefalt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon med mindre nytten forventes å oppveie risikoen ved overeksponering. I slike tilfeller bør startdoseringen være 150 mg annenhver dag (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet anbefales ved bruk av ivakaftor hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter etter organtransplantasjon

Ivakaftor er ikke undersøkt hos pasienter med CF som har fått organtransplantasjon. Bruk hos transplanterte pasienter er derfor ikke anbefalt. Se pkt. 4.5 for interaksjoner med ciklosporin eller takrolimus.

Interaksjoner med legemidler

CYP3A-induktorer

Ivakaftoreksponeringen kan reduseres ved samtidig bruk av CYP3A-induktorer, noe som kan føre til nedsatt effekt av ivakaftor. Derfor er samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

CYP3A-hemmere

Dosen av Kalydeco må justeres ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5).

Katarakter

Tilfeller av ikke-medfødt uklar linse uten synspåvirkning er rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med ivakaftor. Selv om det forelå andre risikofaktorer i noen av tilfellene (som bruk av kortikosteroider og eksponering for stråling), kan en mulig risiko knyttet til ivakaftor ikke utelukkes. Øyeundersøkelser før og under behandling anbefales hos pediatriske pasienter som begynner med ivakaftorbehandling.

Laktose

Kalydeco inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ivakaftor er et CYP3A4- og CYP3A5-substrat. Det er en svak CYP3A- og P-gp-hemmer og en mulig CYP2C9-hemmer.

Legemidler som påvirker farmakokinetikken til ivakaftor:

CYP3A-induktorer

Samtidig bruk av ivakaftor og rifampicin, en sterk CYP3A-induktor, reduserte ivakaftoreksponeringen (AUC) med 89 % og reduserte M1 i mindre grad enn ivakaftor. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer, som rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt (*Hypericum perforatum*), er ikke anbefalt (se pkt 4.4).

Samtidig bruk av svake til moderate CYP3A-induktorer (f.eks. deksametason, høydose prednison) kan redusere ivakaftoreksponeringen. Det anbefales ikke dosejustering av ivakaftor. Pasienter bør overvåkes for redusert effekt av ivakaftor når det administreres samtidig med moderate CYP3A-induktorer.

CYP3A-hemmere

Ivakaftor er et sensitivt CYP3A-substrat. Samtidig bruk av ketokonazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte ivakaftoreksponeringen (målt som areal under kurven [AUC]) 8,5 ganger og økte hydroksymetylivakaftor (M1) i mindre grad enn ivakaftor. Det anbefales en reduksjon av Kalydeco-dosen til 150 mg to ganger i uken ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere, som ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin og klaritromycin (se pkt 4.2 og 4.4).

Samtidig bruk av flukonazol, en moderat CYP3A-hemmer, økte ivakaftoreksponeringen 3 ganger og økte M1 i mindre grad enn ivakaftor. Det anbefales en reduksjon av Kalydeco-dosen til 150 mg én gang daglig hos pasienter som samtidig tar moderate CYP3A-hemmere, som flukonazol og erytromycin (se pkt 4.2 og 4.4).

Samtidig bruk av ivakaftor og grapefruktjuice, som har ett eller flere innholdsstoffer som hemmer CYP3A moderat, kan øke ivakaftoreksponeringen. Mat som inneholder grapefrukt eller pomerans (bitre appelsiner) bør unngås ved behandling med Kalydeco (se pkt 4.2).

Ciprofloksacin

Samtidig bruk av ciprofloksacin og ivakaftor påvirker ikke ivakaftoreksponeringen. Dosejustering er ikke nødvendig når Kalydeco gis sammen med ciprofloksacin.

Legemidler som påvirkes av ivakaftor:

CYP3A-, P-gp- eller CYP2C9-substrater

Basert på *in vitro*-resultater kan ivakaftor og M1-metabolitten hemme CYP3A og P-gp. Samtidig bruk av (oral) midazolam, et sensitivt CYP3A-substrat, økte midazolameksponeringen 1,5 ganger, sammenfallende med ivakaftors svake hemming av CYP3A. Samtidig bruk av digoksin, et sensitivt P-gp-substrat, økte digoksineksponeringen 1,3 ganger, sammenfallende med ivakaftors svake hemming av P-gp. Bruk av ivakaftor kan øke systemisk eksponering for legemidler som er sensitive CYP3A- og/eller P-gp-substrater, noe som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekter og bivirkninger. Når det brukes samtidig med midazolam, alprazolam, diazepam eller triazolam, bør Kalydeco brukes med forsiktighet, og pasientene bør overvåkes for benzodiazepinrelaterte bivirkninger. Forsiktighet og overvåking anbefales ved samtidig bruk av Kalydeco og digoksin, ciklosporin eller takrolimus. Ivakaftor kan hemme CYP2C9. Overvåking av INR ved samtidig bruk av warfarin er derfor anbefalt.

Andre anbefalinger

Ivakaftor er undersøkt sammen med et oralt antikonsepsjonsmiddel med østrogen/progesteron og ble funnet å ikke ha noen signifikant effekt på eksponeringen for det orale antikonsepsjonsmidlet. Ivakaftor forventes ikke å modifisere effekten til orale antikonseptiva. Dosejustering av orale antikonseptiva er derfor ikke nødvendig.

Ivakaftor er undersøkt sammen med CYP2D6-substratet desipramin. Det ble ikke funnet noen signifikant påvirkning av desipramineksponeringen. Dosejustering av CYP2D6-substrater som desipramin er derfor ikke nødvendig.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av ivakaftor hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Kalydeco under graviditet.

Amming

Det er ukjent om ivakaftor og/eller metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av ivakaftor i melk hos lakterende hunnrotter.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan derfor ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Kalydeco skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Ivakaftor reduserte indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved 200 mg/kg/døgn (som gir eksponeringer henholdsvis ca. 8 og 5 ganger eksponeringen hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose [MRHD] basert på summert AUC-verdi for ivakaftor og dets viktigste metabolitter) når hunnene ble dosert før og under tidlig drektighet (se pkt. 5.3). Det ble ikke observert påvirkning av indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hanner eller hunner ved ≤ 100 mg/kg/døgn (som gir eksponeringer på henholdsvis ca. 6 og 3 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD basert på summert AUC-verdi for ivakaftor og dets viktigste metabolitter).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kalydeco har liten påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Ivakaftor kan medføre svimmelhet (se pkt. 4.8), og pasienter som blir svimle bør derfor frarådes å kjøre eller bruke maskiner til symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene hos pasienter fra 6 års alder som fikk ivakaftor i de 48-ukers placebokontrollerte sammenslåtte fase III-studiene som forekom med en insidens på minst 3 % og inntil 9 % høyere enn i placebogruppen var hodepine (23,9 %), smerter i munn og svelg (22,0 %), øvre luftveisinfeksjon (22,0 %), nesetetthet (20,2 %), abdominalsmerter (15,6 %), nasofaryngitt (14,7 %), diaré (12,8 %), svimmelhet (9,2 %), utslett (12,8 %) og bakterier i sputum (12,8 %).

Transaminaseøkninger forekom hos 12,8 % av pasienter behandlet med ivakaftor mot 11,5 % hos pasienter behandlet med placebo.

Hos pasienter i alderen 2 til under 6 år var de vanligste bivirkningene nesetetthet (26,5 %), øvre luftveisinfeksjon (23,5 %), transaminaseøkninger (14,7 %), utslett (11,8 %) og bakterier i sputum (11,8 %).

Alvorlige bivirkninger hos pasienter som mottok ivakaftor, omfattet abdominalsmerter og transaminaseøkninger (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Tabell 1 gjenspeiler bivirkninger observert med ivakaftor i kliniske forsøk (placebokontrollerte og ukontrollerte studier) hvor eksponering for ivakaftor varte fra 16 uker til 144 uker. Frekvensen av bivirkninger defineres på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon	svært vanlige
	Nasofaryngitt	svært vanlige
	Rhinitt	vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	svært vanlige
	Svimmelhet	svært vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Øresmerter	vanlige
	Ubehag i øret	vanlige
	Tinnitus	vanlige
	Trommehinnehyperemi	vanlige
	Vestibulær lidelse	vanlige
	Tette ører	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Smerter i munn og svelg	svært vanlige
	Nesetetthet	svært vanlige
	Tette bihuler	vanlige
	Erytem i svelget	vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter	svært vanlige
	Diaré	svært vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Transaminaseøkninger	svært vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	svært vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og	Kuler i brystet	vanlige

Tabell 1. Bivirkninger hos ivakaftorbehandlede pasienter fra 2 års alder		
Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
brystsykdommer	Brystinflammasjon	mindre vanlige
	Gynekomasti	mindre vanlige
	Brystvortelidelse	mindre vanlige
	Brystvortesmerter	mindre vanlige
Undersøkelser	Bakterier i sputum	svært vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

Transaminaseøkninger

I de 48-ukers placebokontrollerte studiene 1 og 2 hos pasienter fra 6 års alder var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN henholdsvis 3,7 %, 3,7 % og 8,3 % hos pasienter behandlet med ivakaftor og 1,0 %, 1,9 % og 8,7 % hos pasienter behandlet med placebo. To pasienter, den ene på placebo og den andre på ivakaftor, seponerte behandlingen permanent på grunn av økte transaminaser, i begge tilfeller > 8 x ULN. Ingen pasienter behandlet med ivakaftor fikk en transaminaseøkning > 3 x ULN forbundet med økt totalbilirubin > 1,5 x ULN. Hos pasienter behandlet med ivakaftor opphørte de fleste transaminaseøkninger opp til 5 x ULN uten behandlingsavbrudd. Ivakaftordoseringen ble avbrutt hos de fleste pasienter med transaminaseøkning > 5 x ULN. I alle tilfeller hvor dosering ble avbrutt på grunn av økte transaminaser og deretter gjenopptatt, kunne ivakaftordosering gjenopptas med godt resultat (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsdata ble evaluert hos 34 pasienter i alderen 2 til under 6 år, 61 pasienter i alderen 6 til under 12 år og 94 pasienter i alderen 12 til under 18 år.

Sikkerhetsprofilen er generelt lik hos barn og ungdom og tilsvarende som hos voksne pasienter.

I den 24-ukers åpne kliniske fase 3-studien med 34 pasienter i alderen 2 til under 6 år (studie 7), var insidensen av pasienter med transaminaseøkninger (ALAT eller ASAT) >3 x ULN 14,7 % (5/34). Alle 5 pasientene hadde maksimalt ALAT- eller ASAT-nivå > 8 x ULN, som gikk tilbake til baselinenivå etter avbrutt dosering med ivakaftorgranulat. Ivakaftor ble seponert permanent hos én pasient. Hos barn i alderen 6 til under 12 år var insidensen av pasienter som fikk transaminaseøkninger (ALAT eller ASAT) >3 x ULN 15,0 % (6/40) hos pasienter behandlet med ivakaftor og 14,6 % (6/41) hos pasienter som fikk placebo. En enkelt pasient behandlet med ivakaftor (2,5 %) i denne aldersgruppen hadde en økning av ALAT og ASAT > 8 x ULN. Maksimale økninger av LFT (ALAT eller ASAT) var generelt høyere hos pediatrike pasienter enn hos eldre pasienter. I nesten alle tilfeller hvor dosering ble avbrutt på grunn av økte transaminaser og deretter gjenopptatt, kunne ivakaftordosering gjenopptas med godt resultat (se pkt. 4.4). Tilfeller som indikerte "positiv rechallenge" (gjentatt reaksjon ved gjentatt behandling) ble observert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes intet spesifikt antidot mot overdosering med ivakaftor. Behandling av overdosering består av generelle støttetiltak, inkludert overvåking av vitale tegn, leverfunksjonsprøver og observasjon av pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet, ATC-kode: R07AX02

Virkningsmekanisme

Ivakaftor er en forsterker av CFTR-proteinet, dvs. *in vitro* øker ivakaftor CFTR-kanalreguleringen slik at transporten av klorid øker ved spesifikke mutasjoner (som angitt i pkt. 4.1) med redusert sannsynlighet for åpen kanal sammenlignet med normal CFTR. Ivakaftor øker også sannsynlighet for åpen kanal ved R117H-CFTR, som har både lav sannsynlighet for åpen kanal (regulering) og redusert kanalgjennomstrømningsamplitude (konduktans). *In vitro*-respons sett i patch clamp-eksperimenter med enkeltkanaler ved bruk av membranlapper fra gnagerceller som uttrykker mutante CFTR-former, korresponderer ikke nødvendigvis med farmakodynamisk respons *in vivo* (f.eks. klorid i svette) eller klinisk effekt. Den eksakte mekanismen som gjør at ivakaftor forsterker reguleringsaktiviteten hos normale og visse mutante CFTR-former i dette systemet har ikke blitt fullstendig belyst.

Farmakodynamiske effekter

I studie 1 og 2 med pasienter med *G551D*-mutasjon i ett allel av *CFTR*-genet, ga ivakaftor rask (15 dager), betydelig (gjennomsnittlig endring i klorid i svette fra baseline til og med Uke 24 var henholdsvis -48 mmol/l [95 % KI -51, -45] og -54 mmol/l [95 % KI -62, -47]) og vedvarende (i 48 uker) reduksjon i kloridkonsentrasjonen i svette.

I studie 5, del 1 med pasienter som hadde en ikke-*G551D*-mutasjon i *CFTR*-genet, medførte behandling med ivakaftor en rask (15 dager) og betydelig gjennomsnittlig endring i klorid i svette på -49 mmol/l (95 % KI -57, -41) fra baseline til og med behandlingsuke 8. Hos pasienter med *G970R*-*CFTR*-mutasjon var imidlertid gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i klorid i svette til Uke 8 -6,25 (6,55) mmol/l. Det ble sett tilsvarende resultater i del 2 av studien som i del 1. Ved oppfølgingskontroll i uke 4 (4 uker etter avsluttet dosering med ivakaftor), gikk gjennomsnittsverdien for klorid i svette i hver gruppe mot nivået før behandling.

I studie 6 med pasienter som var 6 år eller eldre med CF som hadde en *R117H*-mutasjon i *CFTR*-genet, var behandlingsforskjellen i gjennomsnittlig endring fra baseline i klorid i svette etter 24 ukers behandling -24 mmol/l (95 % KI -28, -20).

Klinisk effekt og sikkerhet

Studie 1 og 2: Studier av pasienter med CF med G551D-mutasjoner

Effekten til Kalydeco har blitt utredet i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, multisenter, fase III-studier av klinisk stabile pasienter med CF som hadde *G551D*-mutasjon i *CFTR*-genet i minst 1 allel og forventet FEV₁ ≥40 %.

Pasienter i begge studier ble randomisert 1:1 til å få 150 mg ivakaftor eller placebo hver 12. time sammen med fettholdig mat i 48 uker i tillegg til sin forskrevne CF-behandling (f.eks. tobramycin, dornase-alfa). Bruk av inhalert hypertont natriumkloridoppløsning var ikke tillatt.

Studie 1 evaluerte 161 pasienter som var 12 år eller eldre. 122 (75,8 %) pasienter hadde *F508del*-mutasjonen i det andre allelet. Ved studiestart brukte pasientene i placebogruppen visse legemidler hyppigere enn i ivakaftorgruppen. Disse legemidlene omfattet dornasealfa (73,1 % mot 65,1 %), salbutamol (53,8 % mot 42,2 %), tobramycin (44,9 % mot 33,7 %) og salmeterol/flutikason (41,0 % mot 27,7 %). Ved baseline var gjennomsnittlig forventet FEV₁ 63,6 % (variasjonsbredde: 31,6 % til 98,2 %), og gjennomsnittlig alder var 26 år (variasjonsbredde: 12 til 53 år).

Studie 2 evaluerte 52 pasienter som var 6 til 11 år ved screening. Gjennomsnittlig (SD) kroppsvekt var 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8 %) pasienter hadde *F508del*-mutasjonen i det andre allelet. Ved baseline var gjennomsnittlig forventet FEV₁ 84,2 % (variasjonsbredde: 44,0 % til 133,8 %), og gjennomsnittlig

alder var 9 år (variasjonsbredde: 6 til 12 år). 8 (30,8 %) pasienter i placebogruppen og 4 (15,4 %) pasienter i ivakaftorgruppen hadde en forventet FEV₁ under 70 % ved baseline.

Primært effektendepunkt i begge studier var gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i prosent forventet FEV₁ etter 24 ukers behandling.

Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i prosent forventet FEV₁ fra baseline til og med Uke 24 var 10,6 prosentpoeng (8,6, 12,6) i studie 1 og 12,5 prosentpoeng (6,6, 18,3) i studie 2. Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig relativ endring (95 % KI) i prosent forventet FEV₁ fra baseline til og med Uke 24 var 17,1 % (13,9, 20,2) i studie 1 og 15,8 % (8,4, 23,2) i studie 2. Gjennomsnittlig endring fra baseline til og med Uke 24 i FEV₁ (liter) var 0,37 liter i ivakaftorgruppen og 0,01 liter i placebogruppen i studie 1 og 0,30 liter i ivakaftorgruppen og 0,07 liter i placebogruppen i studie 2. I begge studier startet bedring i FEV₁ raskt (Dag 15) og vedvarte i 48 uker.

Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i prosent forventet FEV₁ fra baseline til og med Uke 24 hos pasienter i alderen 12 til 17 år i studie 1 var 11,9 prosentpoeng (5,9, 17,9). Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i prosent forventet FEV₁ fra baseline til og med Uke 24 hos pasienter med baseline forventet FEV₁ over 90 % i studie 2 var 6,9 prosentpoeng (-3,8, 17,6).

Resultatene for klinisk relevante sekundære endepunkter er vist i tabell 2.

Tabell 2. Effekt av ivakaftor på andre effektendepunkter i studie 1 og 2				
Endepunkt	Studie 1		Studie 2	
	Behandlings- forskjell^a (95 % KI)	P-verdi	Behandlings- forskjell^a (95 % KI)	P-verdi
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i CFQ-R^b respirasjonsdomene-score (poeng)^c				
Til og med Uke 24	8,1 (4,7, 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Til og med Uke 48	8,6 (5,3, 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Relativ risiko for lungeforverring				
Til og med Uke 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Til og med Uke 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i kroppsvekt (kg)				
I Uke 24	2,8 (1,8, 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
I Uke 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i BMI (kg/m²)				
I Uke 24	0,94 (0,62, 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
I Uke 48	0,93 (0,48, 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Gjennomsnittlig endring fra baseline i z-score				
Vekt-for-alder z-score i Uke 48 ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	<0,0001
BMI-for-alder z-score i Uke48 ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	<0,0001
KI: konfidensintervall, NA: ikke analysert på grunn av lav insidens av hendelser				
^a Behandlingsforskjell = effekt av ivakaftor – effekt av placebo				
^b CFQ-R: Det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose er et sykdomsspesifikt, helse relatert livskvalitetsmål for CF.				
^c Studie 1-data ble sammenslått for CFQ-R for voksne/ungdom og CFQ-R for barn i alderen 12 til 13 år, studie 2-data ble hentet fra CFQ-R for barn i alderen 6 til 11 år.				
^d Risikoforhold for tid til første lungeforverring				
^e Hos forsøkspersoner under 20 år (CDC-vekstskjema)				

Studie 5: studie med pasienter med CF med ikke-G551D-mutasjoner

Studie 5 var en fase III, todelt, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, krysset studie (del 1) etterfulgt av en 16 ukers åpen forlengelsesperiode (del 2) for å evaluere effekt og sikkerhet av ivakaftor hos pasienter med CF i alderen 6 år og eldre som hadde en ikke-G551D-mutasjon i *CFTR*-genet (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* eller *G1349D*).

I del 1 ble pasientene randomisert 1:1 til å få 150 mg ivakaftor eller placebo hver 12. time sammen med fettholdig mat i 8 uker i tillegg til sin foreskrevne CF-behandling, og bytte over til den andre behandlingen i de neste 8 ukene etter en 4 til 8 ukers utvaskingsperiode. Bruk av inhalert hypertont saltvannssoppløsning var ikke tillatt. I del 2 fikk alle pasienter ivakaftor som indisert i del 1 i ytterligere 16 uker. Varigheten av kontinuerlig ivakaftorbehandling var 24 uker for pasienter randomisert til del 1 placebo/ivakaftorbehandlingssekvens og 16 uker for pasienter randomisert til del 1 ivakaftor/placebobehandlingssekvens.

Trettini pasienter (gjennomsnittlig alder 23 år) med baseline forventet FEV₁ ≥ 40 % (gjennomsnittlig forventet FEV₁ 78 % [variasjonsbredde: 43 % til 119 %]) ble inkludert. Sekstio prosent (24/39) av dem var bærere av *F508del-CFTR*-mutasjonen i det andre allelet. Totalt 36 pasienter fortsatte i del 2 (18 per behandlingssekvens).

I del 1 av studie 5 var gjennomsnittlig prosent forventet FEV₁ ved baseline 79,3 % hos placebobehandlede pasienter og 76,4 % hos pasienter behandlet med ivakaftor. Gjennomsnittlig samlet verdi etter baseline var henholdsvis 76,0 % og 83,7 %. Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til og med Uke 8 i prosent forventet FEV₁ (primært effektendepunkt) var 7,5 % i ivakaftorperioden og -3,2 % i placeboperioden. Observert behandlingsforskjell (95 % KI) mellom ivakaftor og placebo var 10,7 % (7,3, 14,1) ($P < 0,0001$).

Ivakaftors effekt i totalpopulasjonen i studie 5 (inkludert de sekundære endepunktene absolutt endring i BMI til behandlingssuke 8 og absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score til og med behandlingssuke 8) og basert på individuell mutasjon (absolutt endring i klorid i svette og i prosent forventet FEV₁ til Uke 8) er vist i tabell 3. Effekt hos pasienter med *G970R*-mutasjon kunne ikke fastslås på bakgrunn av klinisk (prosent forventet FEV₁) og farmakodynamisk (klorid i svette) respons på ivakaftor.

Tabell 3. Effekt av ivakaftor på effektvariabler hos totalpopulasjonen og ved spesifikke CFTR-mutasjoner		
Absolutt endring i prosent forventet FEV₁	BMI (kg/m²)	CFQ- R respirasjonsdomene-score (poeng)
Til og med Uke 8	I Uke 8	Til og med Uke 8
Alle pasienter (N=39) Resultater vist som gjennomsnittlig (95 % KI) endring fra baseline for pasienter behandlet med ivakaftor sammenlignet med placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Pasienter gruppert under mutasjonstyper (n)		
Resultater vist som gjennomsnittlig (minste, største) endring fra baseline for pasienter behandlet med ivakaftor i Uke 8*:		
Mutasjon (n)	Absolutt endring i klorid i svette (mmol/l)	Absolutt endring i prosent forventet FEV₁ (prosentpoeng)
	I Uke 8	I Uke 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Statistisk testing ikke gjennomført på grunn av lavt antall individuelle mutasjoner.
† Gjenspeiler resultater fra den ene pasienten med *G551S*-mutasjon med data for tidspunktet 8 uker.
†† n=3 for analyse av absolutt endring i klorid i svette.

I del 2 av studie 5 var gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ etter 16 uker (pasienter randomisert til ivakaftor/placebobehandlingssekvensen i del 1) med kontinuerlig ivakaftorbehandling 10,4 % (13,2 %). Ved oppfølgingskontroll 4 uker etter avsluttet dosering med ivakaftor var gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ fra del 2 Uke 16 -5,9 % (9,4 %). For pasienter randomisert til placebo/ivakaftorbehandlingsssekvensen i del 1 var det en ytterligere gjennomsnittlig (SD) endring på 3,3 % (9,3 %) i prosent forventet FEV₁ etter ytterligere 16 behandlingssuker med ivakaftor. Ved oppfølgingskontroll 4 uker etter avsluttet dosering med ivakaftor var gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ fra del 2 Uke 16 -7,4 % (5,5 %).

Studie 3: studie med pasienter med CF og F508del-mutasjon i CFTR-genet

Studie 3 (del A) var en 16 ukers, 4:1 randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppe, fase II-studie av ivakaftor (150 mg hver 12. time) hos 140 pasienter med CF, som var 12 år eller eldre og homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet og hadde forventet FEV₁ ≥40 %.

Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til og med Uke 16 i prosent forventet FEV₁ (primært effektendepunkt) var 1,5 prosentpoeng i ivakaftorgruppen og -0,2 prosentpoeng i placebogruppen. Anslått behandlingsforskjell mellom ivakaftor og placebo var 1,7 prosentpoeng (95 % KI: -0,6, 4,1). Denne forskjellen var ikke statistisk signifikant ($P = 0,15$).

Studie 4: åpen forlengelsesstudie

I studie 4 fikk pasienter som fullførte behandling i studie 1 og 2 med placebo bytte til ivakaftor, mens pasienter som hadde fått ivakaftor fortsatte å få det i minst 96 uker, dvs. behandlingens lengden med ivakaftor var minst 96 uker for pasienter i placebo/ivakaftorgruppen og minst 144 uker for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen.

Etthundreogførtifire (144) pasienter fra studie 1 ble overført til studie 4, 67 i placebo/ivakaftorgruppen og 77 i ivakaftor/ivakaftorgruppen. Førtiåtte (48) pasienter fra studie 2 ble overført til studie 4, 22 i placebo/ivakaftorgruppen og 26 i ivakaftor/ivakaftorgruppen.

Tabell 4 viser resultater for gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ for begge pasientgrupper. For pasienter i placebo/ivakaftorgruppen er baseline prosent forventet FEV₁ fra studie 4, og for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen er baselineverdien fra studie 1 og 2.

Tabell 4. Effekt av ivakaftor på prosent forventet FEV₁ i studie 4			
Opprinnelig studie og behandlingsgruppe	Varighet av ivakaftorbehandling (Uker)	Absolutt endring fra baseline i prosent forventet FEV₁ (prosentpoeng)	
		N	Gjennomsnitt (SD)
Studie 1			
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 2			
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 i blindet, kontrollert, 48 ukers fase III-studie.
[†] Endring fra baseline i forrige studie etter 48 ukers placebobehandling.

Når gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ fra baseline i studie 4 ble sammenlignet var gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ 0,0 % (9,05) for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen (n=72) overført fra studie 1, og 0,6 % (9,1) for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen (n=25) overført fra studie 2. Dette viser at pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen beholdt bedringen i prosent forventet FEV₁ sett i Uke 48 i den første studien (Dag 0 til og med Uke 48) til og med Uke 144. Det var ingen ytterligere bedring i studie 4 (Uke 48 til og med Uke 144).

For pasienter i placebo/ivakaftorgruppen fra studie 1 var årlig grad av lungeforverring høyere i den første studien hvor pasientene fikk placebo (1,34 hendelser/år) enn i den påfølgende studie 4 hvor pasientene byttet til ivakaftor (0,48 hendelser/år fra Dag 1 til Uke 48, og 0,67 hendelser/år fra Uke 48 til 96). For pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen fra studie 1 var årlig grad av lungeforverring 0,57

hendelser/år fra Dag 1 til Uke 48 når pasientene fikk ivakaftor. Når de ble overført til studie 4 var årlig grad av lungeforverring 0,91 hendelser/år fra Dag 1 til Uke 48 og 0,77 hendelser/år fra Uke 48 til 96.

For pasienter overført fra studie 2 var antall hendelser generelt lav.

Studie 6: studie med pasienter med CF med en R117H-mutasjon i CFTR-genet

Studie 6 evaluerte 69 pasienter som var 6 år eller eldre. 53 (76,8 %) av pasientene hadde *F508del*-mutasjonen i det andre allelet. Bekreftet *R117H* poly-T-variant var *5T* hos 38 pasienter og *7T* hos 16 pasienter. Ved baseline var gjennomsnittlig forventet FEV₁ 73 % (variasjonsbredde: 32,5 % til 105,5 %), og gjennomsnittlig alder var 31 år (variasjonsbredde: 6 til 68 år). Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til og med Uke 24 i prosent forventet FEV₁ (primært effektendepunkt) var 2,57 prosentpoeng i ivakaftorgruppen og 0,46 prosentpoeng i placebogruppen. Anslått behandlingsforskjell mellom ivakaftor og placebo var 2,1 prosentpoeng (95 % KI -1,1, 5,4).

En planlagt undergruppeanalyse ble gjennomført hos pasienter som var 18 år eller eldre (26 pasienter på placebo og 24 på ivakaftor). Behandling med ivakaftor medførte en gjennomsnittlig absolutt endring i prosent forventet FEV₁ til og med Uke 24 på 4,5 prosentpoeng i ivakaftorgruppen og -0,46 prosentpoeng i placebogruppen. Anslått behandlingsforskjell mellom ivakaftor og placebo var 5,0 prosentpoeng (95 % KI 1,1, 8,8).

I en undergruppeanalyse hos pasienter i alderen 6 til 11 år (8 pasienter på placebo og 9 pasienter på ivakaftor), viste placebogruppen en bedring i gjennomsnittlig prosent forventet FEV₁ fra 94,0 % ved baseline til 98,4 % etter baseline. Ivakaftorgruppen viste en liten reduksjon i gjennomsnittlig FEV₁ fra 97,5 % ved baseline til 96,2 % totalt etter baseline. Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til og med Uke 24 i prosent forventet FEV₁ var -2,8 prosentpoeng i ivakaftorgruppen og 3,5 prosentpoeng i placebogruppen. Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo var -6,3 prosentpoeng (95 % KI -12,0, -0,7). Det ble ikke foretatt statistisk analyse for forsøkspersoner i alderen 12 til 17 år da kun 2 pasienter ble inkludert i denne studien.

I en undergruppeanalyse hos pasienter med bekreftet *R117H-5T* genetisk variant, var forskjellen i gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til og med Uke 24 i prosent forventet FEV₁ mellom ivakaftor og placebo 5,3 % (95 % KI 1,3, 9,3). Hos pasienter med bekreftet *R117H-7T* genetisk variant, var behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo 0,2 % (95 % KI -8,1, 8,5).

Sekundære effektvariabler omfattet absolutt endring fra baseline i klorid i svette etter 24 ukers behandling, absolutt endring fra baseline i BMI etter 24 ukers behandling, absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score etter 24 ukers behandling og tid til første lungeforverring. Det ble ikke observert noen behandlingsforskjeller mellom ivakaftor og placebo unntatt for CFQ-R respirasjonsdomene (behandlingsforskjellen etter 24 uker mellom ivakaftor og placebo var 8,4 [2,2, 14,6] poeng) og for gjennomsnittlig endring fra baseline i klorid i svette (se Farmakodynamiske effekter).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Kalydeco i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til ivakaftor er lik hos friske, voksne forsøkspersoner og pasienter med CF.

Etter en oral 150 mg enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner etter et måltid var gjennomsnittlig (\pm SD) AUC og C_{max} henholdsvis 10 600 (5260) ng*time/ml og 768 (233) ng/ml. Etter dosering hver 12. time ble steady-state plasmakonsentrasjon av ivakaftor nådd på Dag 3 til 5, med et akkumuleringsforhold på 2,2 til 2,9.

Absorpsjon

Etter gjentatt oral dosering med ivakaftor økte ivakaftoreksponeringen vanligvis med dosen fra 25 mg hver 12. time til 450 mg hver 12. time. Ivakaftoreksponeringen økte ca. 2,5 til 4 ganger når det ble gitt sammen med fettholdig mat. Ivakaftor bør derfor gis sammen med fettholdig mat. Median (variasjonsbredde) t_{max} er ca. 4,0 (3,0, 6,0) timer etter et måltid.

Ivakaftor granulat (2 x 75 mg doseposer) hadde samme biotilgjengelighet som 150 mg tabletter gitt sammen med fettholdig mat til friske voksne forsøkspersoner. Geometrisk minste kvadrats gjennomsnittsforshold (90 % KI) for granulat i forhold til tabletter var 0,951 (0,839, 1,08) for $AUC_{0-\infty}$ og 0,918 (0,750, 1,12) for C_{max} . Effekten av mat på ivakaftors absorpsjon er lik for begge formuleringer, dvs. tabletter og granulat.

Distribusjon

Ivakaftor er ca. 99 % plasmaproteinbundet, hovedsakelig til surt alfa 1-glykoprotein og albumin. Ivakaftor bindes ikke til erytrocytter hos mennesker.

Etter oral administrering av 150 mg hver 12. time etter et måltid i 7 dager hos friske forsøkspersoner, var gjennomsnittlig (\pm SD) tilsynelatende distribusjonsvolum 353 (122) liter.

Biotransformasjon

Ivakaftor blir omfattende metabolisert hos mennesker. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer at ivakaftor hovedsakelig metaboliseres av CYP3A. M1 og M6 er ivakaftors to hovedmetabolitter hos mennesker. M1 har ca. en sjettedel av ivakaftors potens og anses å være farmakologisk aktivt. M6 har mindre enn en femtiendedel av ivakaftors potens og anses ikke å være farmakologisk aktivt.

Eliminasjon

Etter oral administrering ble mesteparten av ivakaftor (87,8 %) eliminert i fæces etter metabolisering. Hovedmetabolittene M1 og M6 tilsvarer ca. 65 % av eliminert totaldose, med 22 % som M1 og 43 % som M6. Det var ubetydelig urinutskillelse av ivakaftor som uendret modersubstans. Tilsynelatende terminal halveringstid var ca. 12 timer etter en enkeltdose gitt etter et måltid. Tilsynelatende clearance (CL/F) av ivakaftor var tilsvarende hos friske forsøkspersoner og pasienter med CF. Gjennomsnittlig (\pm SD) CL/F for en 150 mg enkeltdose var 17,3 (8,4) liter/time hos friske forsøkspersoner.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til ivakaftor er vanligvis lineær med hensyn til tid i doseområdet fra 25 mg til 250 mg.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose på 150 mg ivakaftor hadde voksne forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) tilsvarende ivakaftor C_{max} (gjennomsnitt [\pm SD] på 735 [331] ng/ml), men ca. dobbel ivakaftor $AUC_{0-\infty}$ (gjennomsnitt [\pm SD] på 16 800 [6140] ng*time/ml) sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi. Simuleringer for å forutsi steady-state ivakaftoreksponering viste at ved å redusere doseringen fra 150 mg hver 12. time til 150 mg én gang daglig, vil voksne med moderat nedsatt leverfunksjon få omtrent de samme steady-state C_{min} -verdier som de som oppnås med en dose på 150 mg hver 12. time hos voksne uten nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon anbefales derfor en redusert dose på 150 mg én gang daglig. Effekten av lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, score 5 til 6) på farmakokinetikken til ivakaftor er ikke undersøkt, men økningen i ivakaftors $AUC_{0-\infty}$ forventes å være mindre enn en dobling. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Det er ikke utført studier med pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15), men eksponeringen forventes å være høyere enn hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Bruk av ivakaftor hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon er derfor ikke anbefalt med mindre nytten oppveier risikoen. I slike tilfeller bør startdosen være 150 mg annenhver dag. Doseringsintervallet bør modifiseres ut fra klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikkstudier er ikke utført med ivakaftor hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I en farmakokinetikkstudie hos mennesker var det minimal eliminering av ivakaftor og metabolitter i urin (kun 6,6 % av total radioaktivitet ble gjenfunnet i urin). Det var ubetydelig urinutskillelse av ivakaftor som uendret modersubstans (mindre enn 0,01 % etter en oral enkeltdose på 500 mg). Dosejustering er derfor ikke anbefalt ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales imidlertid ved bruk av ivakaftor hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30 ml/minutt eller lavere) eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrik populasjon

Forventet ivakaftoreksponering basert på observert ivakaftorkonsentrasjon i fase II- og III-studier og fastslått ved hjelp av populasjonsfarmakokinetisk analyse er presentert etter aldersgruppe i tabell 5. Eksponering hos 6- til 11-åringer er anslått ved simulering fra den populasjonsfarmakokinetiske modellen ved hjelp av data innhentet for denne aldersgruppen.

Aldersgruppe	Dose	$C_{min, ss}$ (ng/ml)	$AUC_{\tau, ss}$ (ng.time/ml)
2 til 5 år (< 14 kg)	50 mg hver 12. time	577 (317)	10 500 (4260)
2 til 5 år (≥ 14 kg til < 25 kg)	75 mg hver 12. time	629 (296)	11 300 (3820)
6 til 11 år (≥ 14 kg til < 25 kg)	75 mg hver 12. time	641 (329)	10 760 (4470)
6 til 11 år (≥ 25 kg)	150 mg hver 12. time	958 (546)	15 300 (7340)
12 til 17 år	150 mg hver 12. time	564 (242)	9240 (3420)
Voksne (≥ 18 år)	150 mg hver 12. time	701 (317)	10 700 (4100)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Ivakaftor hadde en konsentrasjonsavhengig hemmende effekt på hERG (humant ether-a-go-go relatert gen) restspenning, med en IC_{15} på 5,5 μ M, som er sammenlignbart med C_{max} (5,0 μ M) for ivakaftor ved den terapeutiske dosen. Det ble imidlertid ikke observert ivakaftorindusert QT-forlengelse i en telemetristudie med hunder med enkeltdoser inntil 60 mg/kg, eller ved EKG-målinger fra studier med gjentatt dosering av inntil 1 års varighet med dosenivået 60 mg/kg/døgn hos hunder (C_{max} etter 365 dager = 36,2 til 47,6 μ M). Ivakaftor ga en doserelatert men forbigående økning i blodtrykksparemetere hos hunder ved orale enkeltdoser på inntil 60 mg/kg.

Ivakaftor medførte ikke reproduksjonstoksisitet hos hann- eller hunnrotter ved henholdsvis 200 og 100 mg/kg/døgn. Hos hunner var doseringer over dette forbundet med reduksjoner i den totale fertilitetsindeksen, antall drektigheter, antall gule legemer og implantasjonssteder samt endringer i brunstperioden. Hos hanner ble det observert en liten reduksjon i sædblærevekt.

Ivakaftor var ikke teratogent ved oral tilførsel hos drektige rotter og kaniner i organogenesestadiet av fosterutviklingen i doser som gir eksponeringer henholdsvis ca. 5 ganger (basert på samlede AUC-verdier for ivakaftor og dets viktigste metabolitter) og 11 ganger (basert på samlet AUC-verdi for ivakaftor) eksponeringen ved den maksimalt anbefalte dosen til mennesker (MRHD). Ved maternaltoksiske doser hos rotter ga ivakaftor redusert fostervekt og økt insidens av cervikale ribben, hypoplastiske ribben, bølgeformede ribben og sternumforandringer, inkludert fusjoner. Betydningen av disse funnene for mennesker er ukjent.

Ivakaftor medførte ikke utviklingsdefekter hos avkom av rotter dosert med 100 mg/kg/døgn oralt under drektighet, fødsel og avvenning. Doseringene over dette ga 92 % og 98 % reduksjoner av henholdsvis overlevelses- og laktasjonsindeks, samt redusert kroppsvekt hos avkom.

Funn av katarakter ble observert hos juvenile rotter dosert fra postnatal Dag 7 til 35 med dosenivå 10 mg/kg/døgn og høyere (som gir eksponeringer 0,22 ganger den humane eksponeringen ved MRHD basert på systemisk eksponering for ivakaftor og dets viktigste metabolitter. Dette funnet er ikke observert i fostre fra rotter behandlet på drektighetsdag 7 til 17, hos rottevalper eksponert for en viss mengde via melkeinntak frem til postnatal Dag 20, hos 7 uker gamle rotter eller hos 4 til 5 måneder gamle hunder. Mulig relevans av disse funnene for mennesker er ukjent.

Toårige studier med mus og rotter for vurdering av ivakaftors karsinogene potensial viste at ivakaftor ikke var karsinogent hos disse artene. Ivakaftors plasmaeksponering hos hann- og hunnmus ved den ikke-karsinogene doseringen (200 mg/kg/døgn, den høyeste undersøkte doseringen) var henholdsvis ca. 4 og 7 ganger høyere enn eksponeringen som ble målt hos mennesker etter ivakaftorbehandling, og henholdsvis minst 1,2 og 2,4 ganger høyere med hensyn til samlede AUC-verdier for ivakaftor og dets viktigste metabolitter. Ivakaftors plasmaeksponering hos hann- og hunnrotter ved den ikke-karsinogene doseringen (50 mg/kg/døgn, den høyeste undersøkte doseringen) var henholdsvis ca. 16 og 29 ganger høyere enn eksponeringen som ble målt hos mennesker etter ivakaftorbehandling, og henholdsvis 6 og 9 ganger høyere høyere med hensyn til samlede AUC-verdier for ivakaftor og dets viktigste metabolitter.

Ivakaftor var negativt med hensyn til gentoksisitet undersøkt i standardoppsett av *in vitro*- og *in vivo*-tester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Laktosemonohydrat
HyPROMELLOSEACETATSUKSINAT
KrySSKARMELOSENATRIUM
Natriumlaurylsulfat
Kolloidal silisiumdioksid
Magnesiumstearat

Tablettfilmdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol (PEG 3350)
Talkum
Indigokarmin aluminiumslakk (E132)
Karnaubavoks

Trykkfarge

Skjellakk
Svart jernoksid (E172)
Propylenglykol
Ammoniumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene er pakket i en termoform (polyklortrifluoretylen [PCTFE]/folie) blisterpakning eller en flaske av polyetylen av høy tetthet (HDPE), med et barnesikret polypropylenlokk med foliebelagt induksjonsforsegling og molekylsiktørremiddel.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- Blisterpakning inneholdende 56 tabletter, filmdrasjerte
- Flaske inneholdende 56 tabletter, filmdrasjerte

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannia
Tlf: +44 (0) 1923 437672

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juli 2012

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 50 mg granulater i dosepose
Kalydeco 75 mg granulater i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kalydeco 50 mg granulater i dosepose
Hver dosepose inneholder 50 mg ivakaftor.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver dosepose inneholder 73,2 mg laktose (som monohydrat)

Kalydeco 75 mg granulater i dosepose
Hver dosepose inneholder 75 mg ivakaftor.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver dosepose inneholder 109,8 mg laktose (som monohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulater i dosepose.

Hvitt til offwhite granulater med diameter på ca. 2 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kalydeco granulater er indisert til behandling av barn med cystisk fibrose (CF) fra 2 års alder som veier mindre enn 25 kg og har en av følgende regulerings (klasse III)-mutasjoner i *CFTR*-genet: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R* (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kalydeco skal kun forskrives av leger med erfaring innen behandling av cystisk fibrose. Dersom pasientens genotype er ukjent, bør det før behandlingsstart foretas en nøyaktig og validert genotypingsmetode for å bekrefte en av de ovennevnte regulerings (klasse III)-mutasjonene i minst ett allel av *CFTR*-genet.

Dosering

Barn fra 2 års alder, ungdom og voksne bør doseres i henhold til tabell 1.

Tabell 1: Doseringsanbefalinger for pasienter fra 2 års alder		
Vekt	Dose	Total daglig dose
< 14 kg	50 mg granulat oralt hver 12. time sammen med fettholdig mat	100 mg
≥ 14 kg til < 25 kg	75 mg granulat oralt hver 12. time sammen med fettholdig mat	150 mg
≥ 25 kg	Se preparatomtale for Kalydeco tabletter for mer informasjon.	

Glemt dose

Dersom en dose glemmes inntil 6 timer etter tidspunktet den vanligvis tas, skal pasienten få beskjed om å ta den så snart som mulig og deretter ta neste dose til vanlig fastsatt tid. Dersom det er gått mer enn 6 timer fra tidspunktet dosen vanligvis tas, skal pasienten få beskjed om å vente til neste fastsatte dose.

Samtidig bruk av CYP3A-hemmere

Ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin og klaritromycin) bør dosen av Kalydeco reduseres til 50 mg to ganger i uken hos pasienter fra 2 års alder med kroppsvekt under 14 kg og 75 mg to ganger i uken hos pasienter med kroppsvekt fra 14 kg til under 25 kg (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (f.eks. flukonazol, erytromycin) er dosen av Kalydeco som anbefalt ovenfor, men gitt én gang daglig (se pkt. 4.4 og 4.5).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved bruk av Kalydeco hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30 ml/minutt eller lavere) eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) anbefales en redusert dose på 50 mg én gang daglig hos pasienter fra 2 års alder med kroppsvekt under 14 kg og 75 mg én gang daglig hos pasienter med kroppsvekt fra 14 kg til under 25 kg. Det er ingen erfaring med bruk av Kalydeco hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon, og bruk er derfor ikke anbefalt med mindre nytten oppveier risikoen. I slike tilfeller bør startdosen være som anbefalt ovenfor, men gitt annenhver dag. Doseringsintervallet bør modifiseres ut fra klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Effekt og sikkerhet av Kalydeco hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Hver dosepose er kun til engangsbruk.

Hver dosepose med granulat skal blandes med 5 ml alderstilpasset myk mat eller væske, og inntas i sin helhet og umiddelbart. Maten eller væsken bør holde romtemperatur eller lavere. Dersom blandingen

ikke inntas umiddelbart, er den vist å være stabil i én time og bør derfor inntas i løpet av denne perioden. Et fettholdig måltid eller mellommåltid bør inntas like før eller like etter dosering.

Mat som inneholder grapefrukt eller pomerans (bitre appelsiner) bør unngås ved behandling med Kalydeco (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Kun pasienter med CF som hadde en *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R*-regulerings (klasse III)-mutasjon i minst ett allel av *CFTR*-genet ble inkludert i studie 1, 2, 5 og 7 (se pkt. 5.1).

I studie 5 ble fire pasienter med *G970R*-mutasjon inkludert. Hos tre av fire pasienter var endring i kloridtest i svette <5 mmol/l, og denne gruppen viste ikke en klinisk relevant bedring i FEV₁ etter 8 ukers behandling. Klinisk effekt hos pasienter med *G970R*-mutasjon i *CFTR*-genet kunne ikke fastslås (se pkt. 5.1).

Effektresultater fra en fase II-studie med pasienter med CF som var homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet viste ingen statistisk signifikant forskjell i FEV₁ etter 16 ukers ivakaftorbehandling sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1). Bruk av Kalydeco hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

Effekt på leverfunksjonsprøver

Moderate økninger i transaminaser (alanintransaminase [ALAT] eller aspartattransaminase [ASAT]) er vanlige hos personer med CF. I placebokontrollerte studier (studie 1 og 2) var insidens av transaminaseøkninger (> 3 x øvre normalgrense [ULN]) tilsvarende hos forsøkspersonene i ivakaftor- og placebogruppene (se pkt. 4.8). I undergruppen av pasienter med en anamnese med økte transaminaser, er økt ALAT eller ASAT rapportert hyppigere hos pasienter som fikk ivakaftor sammenlignet med placebo. Leverfunksjonsprøver er derfor anbefalt hos alle pasienter før oppstart med ivakaftor, hver 3. måned første behandlingsår og deretter årlig. Hos alle pasienter med en anamnese med transaminaseøkninger, bør hyppigere overvåking av leverfunksjonsprøver overveies.

Pasienter som får økte transaminasenivåer bør overvåkes nøye til forstyrrelsen opphører. Doseringen bør avbrytes hos pasienter med ALAT eller ASAT høyere enn 5 ganger ULN. Etter opphør av transaminaseøkninger bør nytte og risiko ved å gjenoppta dosering med Kalydeco overveies.

Nedsatt leverfunksjon

Bruk av ivakaftor er ikke anbefalt hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon med mindre nytten forventes å oppveie risikoen ved overeksponering. I slike tilfeller bør startdoseringen være 50 mg annenhver dag hos pasienter fra 2 års alder med kroppsvekt under 14 kg og 75 mg annenhver dag hos pasienter med kroppsvekt fra 14 kg til under 25 kg (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet anbefales ved bruk av ivakaftor hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter etter organtransplantasjon

Ivakaftor er ikke undersøkt hos pasienter med CF som har fått organtransplantasjon. Bruk hos transplanterte pasienter er derfor ikke anbefalt. Se pkt. 4.5 for interaksjoner med ciklosporin eller takrolimus.

Interaksjoner med legemidler

CYP3A-induktorer

Ivakaftoreksponeringen kan reduseres ved samtidig bruk av CYP3A-induktorer, noe som kan føre til nedsatt effekt av ivakaftor. Derfor er samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

CYP3A-hemmere

Dosen av Kalydeco må justeres ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5).

Katarakter

Tilfeller av ikke-medfødt uklar linse uten synspåvirkning er rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med ivakaftor. Selv om det forelå andre risikofaktorer i noen av tilfellene (som bruk av kortikosteroider og eksponering for stråling), kan en mulig risiko knyttet til ivakaftor ikke utelukkes. Øyeundersøkelser før og under behandling anbefales hos pediatriske pasienter som begynner med ivakaftorbehandling.

Laktose

Kalydeco inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ivakaftor er et CYP3A4- og CYP3A5-substrat. Det er en svak CYP3A- og P-gp-hemmer og en mulig CYP2C9-hemmer.

Legemidler som påvirker farmakokinetikken til ivakaftor:

CYP3A-induktorer

Samtidig bruk av ivakaftor og rifampicin, en sterk CYP3A-induktor, reduserte ivakaftoreksponeringen (AUC) med 89 % og reduserte M1 i mindre grad enn ivakaftor. Samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer, som rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt (*Hypericum perforatum*), er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av svake til moderate CYP3A-induktorer (f.eks. deksametason, høydose prednison) kan redusere ivakaftoreksponeringen. Det anbefales ikke dosejustering av ivakaftor. Pasienter bør overvåkes for redusert effekt av ivakaftor når det administreres samtidig med moderate CYP3A-induktorer.

CYP3A-hemmere

Ivakaftor er et sensitivt CYP3A-substrat. Samtidig bruk av ketokonazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte ivakaftoreksponeringen (målt som areal under kurven [AUC]) 8,5 ganger og økte hydroksymetylivakaftor (M1) i mindre grad enn ivakaftor. Det anbefales en reduksjon av Kalydeco-dosen til 50 mg to ganger i uken hos pasienter fra 2 års alder med kroppsvekt under 14 kg og 75 mg to ganger i uken hos pasienter med kroppsvekt fra 14 kg til under 25 kg ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere, som ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin og klaritromycin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig bruk av flukonazol, en moderat CYP3A-hemmer, økte ivakaftoreksponeringen 3 ganger og økte M1 i mindre grad enn ivakaftor. Det anbefales en reduksjon av Kalydeco-dosen som anbefalt ovenfor, men gitt én gang daglig hos pasienter som samtidig tar moderate CYP3A-hemmere, som flukonazol og erytromycin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig bruk av ivakaftor og grapefruktjuice, som har ett eller flere innholdsstoffer som hemmer CYP3A moderat, kan øke ivakaftoreksponeringen. Mat som inneholder grapefrukt eller pomerans (bitre appelsiner) bør unngås ved behandling med Kalydeco (se pkt. 4.2).

Ciprofloksacin

Samtidig bruk av ciprofloksacin og ivakaftor påvirker ikke ivakaftoreksponeringen. Dosejustering er ikke nødvendig når Kalydeco gis sammen med ciprofloksacin (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirkes av ivakaftor:

CYP3A-, P-gp- eller CYP2C9-substrater

Basert på *in vitro*-resultater kan ivakaftor og M1-metabolitten hemme CYP3A og P-gp. Samtidig bruk av (oral) midazolam, et sensitivt CYP3A-substrat, økte midazolameksponeringen 1,5 ganger, sammenfallende med ivakaftors svake hemming av CYP3A. Samtidig bruk av digoksin, et sensitivt P-gp-substrat, økte digoksineksponeringen 1,3 ganger, sammenfallende med ivakaftors svake hemming av P-gp. Bruk av ivakaftor kan øke systemisk eksponering for legemidler som er sensitive CYP3A- og/eller P-gp-substrater, noe som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekter og bivirkninger. Når det brukes samtidig med midazolam, alprazolam, diazepam eller triazolam, bør Kalydeco brukes med forsiktighet, og pasientene bør overvåkes for benzodiazepinrelaterte bivirkninger. Forsiktighet og overvåking anbefales ved samtidig bruk av Kalydeco og digoksin, ciklosporin eller takrolimus. Ivakaftor kan hemme CYP2C9. Overvåking av INR ved samtidig bruk av warfarin er derfor anbefalt.

Andre anbefalinger

Ivakaftor er undersøkt sammen med et oralt antikonsepsjonsmiddel med østrogen/progesteron og ble funnet å ikke ha noen signifikant effekt på eksponeringen for det orale antikonsepsjonsmidlet. Ivakaftor forventes ikke å modifisere effekten til orale antikonseptiva. Dosejustering av orale antikonseptiva er derfor ikke nødvendig.

Ivakaftor er undersøkt sammen med CYP2D6-substratet desipramin. Det ble ikke funnet noen signifikant påvirkning av desipramineksponeringen. Dosejustering av CYP2D6-substrater som desipramin er derfor ikke nødvendig.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier er bare utført hos voksne

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av ivakaftor hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Kalydeco under graviditet.

Amming

Det er ukjent om ivakaftor og/eller metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av ivakaftor i melk hos lakterende hunnrotter. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan derfor ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Kalydeco skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Ivakaftor reduserte indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved 200 mg/kg/døgn (som gir eksponeringer henholdsvis ca. 8 og 5 ganger eksponeringen hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose [MRHD] basert på summert AUC-verdi for ivakaftor og dets viktigste metabolitter) når hunnene ble dosert før og under tidlig drektighet (se pkt. 5.3). Det ble ikke observert påvirkning av indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hanner eller hunner ved

≤100 mg/kg/døgn (som gir eksponeringer på henholdsvis ca. 6 og 3 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD basert på summert AUC-verdi for ivakaftor og dets viktigste metabolitter).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kalydeco har liten påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Ivakaftor kan medføre svimmelhet (se pkt. 4.8), og pasienter som blir svimle bør derfor frarådes å kjøre eller bruke maskiner til symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene hos pasienter fra 6 års alder som fikk ivakaftor i de 48-ukers placebokontrollerte sammenslåtte fase III-studiene som forekom med en insidens på minst 3 % og inntil 9 % høyere enn i placebogruppen var hodepine (23,9 %), smerter i munn og svelg (22,0 %), øvre luftveisinfeksjon (22,0 %), nesetetthet (20,2 %), abdominalsmerter (15,6 %), nasofaryngitt (14,7 %), diaré (12,8 %), svimmelhet (9,2 %), utslett (12,8 %) og bakterier i sputum (12,8 %).

Transaminaseøkninger forekom hos 12,8 % av pasienter behandlet med ivakaftor mot 11,5 % hos pasienter behandlet med placebo.

Hos pasienter i alderen 2 til under 6 år var de vanligste bivirkningene nesetetthet (26,5 %), øvre luftveisinfeksjon (23,5 %), transaminaseøkninger (14,7 %), utslett (11,8 %) og bakterier i sputum (11,8 %).

Alvorlige bivirkninger hos pasienter som mottok ivakaftor, omfattet abdominalsmerter og transaminaseøkninger (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Tabell 2 gjenspeiler bivirkninger observert med ivakaftor i kliniske forsøk (placebokontrollerte og ukontrollerte studier) hvor eksponering for ivakaftor varte fra 16 uker til 144 uker. Frekvensen av bivirkninger defineres på følgende måte: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2. Bivirkninger hos ivakaftorbehandlede pasienter fra 2 års alder		
Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon	svært vanlige
	Nasofaryngitt	svært vanlige
	Rhinitt	vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	svært vanlige
	Svimmelhet	svært vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Øresmerter	vanlige
	Ubehag i øret	vanlige
	Tinnitus	vanlige
	Trommehinnehyperemi	vanlige
	Vestibulær lidelse	vanlige
	Tette ører	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Smerter i munn og svelg	svært vanlige
	Nesetetthet	svært vanlige
	Tette bihuler	vanlige
	Erytem i svelget	vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter	svært vanlige
	Diaré	svært vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Transaminaseøkninger	svært vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	svært vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Kuler i brystet	vanlige
	Brystinflammasjon	mindre vanlige
	Gynekomasti	mindre vanlige
	Brystvortelidelse	mindre vanlige
	Brystvortesmerter	mindre vanlige
Undersøkelser	Bakterier i sputum	svært vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i lever og galleveier

Transaminaseøkninger

I de 48-ukers placebokontrollerte studiene 1 og 2 hos pasienter fra 6 års alder var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN henholdsvis 3,7 %, 3,7 % og 8,3 % hos pasienter behandlet med ivakaftor og 1,0 %, 1,9 % og 8,7 % hos pasienter behandlet med placebo. To pasienter, den ene på placebo og den andre på ivakaftor, seponerte behandlingen permanent på grunn av økte transaminaser, i begge tilfeller > 8 x ULN. Ingen pasienter behandlet med ivakaftor fikk en transaminaseøkning > 3 x ULN forbundet med økt totalbilirubin > 1,5 x ULN. Hos pasienter behandlet med ivakaftor opphørte de fleste transaminaseøkninger opp til 5 x ULN uten behandlingsavbrudd. Ivakaftordoseringen ble avbrutt hos de fleste pasienter med transaminaseøkning > 5 x ULN. I alle tilfeller hvor dosering ble avbrutt på grunn av økte transaminaser og deretter gjenopptatt, kunne ivakaftordosering gjenopptas med godt resultat (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsdata ble evaluert hos 34 pasienter i alderen 2 til under 6 år, 61 pasienter i alderen 6 til under 12 år og 94 pasienter i alderen 12 til under 18 år.

Sikkerhetsprofilen er generelt lik hos barn og ungdom og tilsvarende som hos voksne pasienter.

I den 24-ukers åpne kliniske fase 3-studien med 34 pasienter i alderen 2 til under 6 år (studie 7), var insidensen av pasienter med transaminaseøkninger (ALAT eller ASAT) >3 x ULN 14,7 % (5/34). Alle 5 pasientene hadde maksimalt ALAT- eller ASAT-nivå > 8 x ULN, som gikk tilbake til baselinenivå etter avbrutt dosering med ivakaftorgranulat. Ivakaftor ble seponert permanent hos én pasient. Hos barn i alderen 6 til under 12 år var insidensen av pasienter som fikk transaminaseøkninger (ALAT eller ASAT) > 3 x ULN 15,0 % (6/40) hos pasienter behandlet med ivakaftor og 14,6 % (6/41) hos

pasienter som fikk placebo. En enkelt pasient behandlet med ivakaftor (2,5 %) i denne aldersgruppen hadde en økning av ALAT og ASAT > 8 x ULN. Maksimale økninger av LFT (ALAT eller ASAT) var generelt høyere hos pediatrike pasienter enn hos eldre pasienter. I nesten alle tilfeller hvor dosering ble avbrutt på grunn av økte transaminaser og deretter gjenopptatt, kunne ivakaftordosering gjenopptas med godt resultat (se pkt. 4.4). Tilfeller som indikerte "positiv rechallenge" (gjentatt reaksjon ved gjentatt behandling) ble observert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes intet spesifikt antidot mot overdosering med ivakaftor. Behandling av overdosering består av generelle støttetiltak, inkludert overvåking av vitale tegn, leverfunksjonsprøver og observasjon av pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet, ATC-kode: R07AX02

Virkningsmekanisme

Ivakaftor er en forsterker av CFTR-proteinet, dvs. *in vitro* øker ivakaftor CFTR-kanalreguleringen slik at transporten av klorid øker. *In vitro*-respons sett i patch clamp-eksperimenter med enkeltkanaler ved bruk av membranlapper fra gnagerceller som uttrykker mutante CFTR-former, korresponderer ikke nødvendigvis med farmakodynamisk respons *in vivo* (f.eks. klorid i svette) eller klinisk effekt. Den eksakte mekanismen som gjør at ivakaftor forsterker reguleringsaktiviteten hos normale og visse mutante CFTR-former i dette systemet har ikke blitt fullstendig belyst.

Farmakodynamiske effekter

I studie 1 og 2 med pasienter med *G551D*-mutasjon i ett allel av *CFTR*-genet, ga ivakaftor rask (15 dager), betydelig (gjennomsnittlig endring i klorid i svette fra baseline til og med Uke 24 var henholdsvis -48 mmol/l [95 % KI -51, -45] og -54 mmol/l [95 % KI -62, -47]) og vedvarende (i 48 uker) reduksjon i kloridkonsentrasjonen i svette.

I studie 5, del 1 med pasienter som hadde en ikke-*G551D*-mutasjon i *CFTR*-genet, medførte behandling med ivakaftor en rask (15 dager) og betydelig gjennomsnittlig endring i klorid i svette på -49 mmol/l (95 % KI -57, -41) fra baseline til og med behandlingsuke 8. Hos pasienter med *G970R*-*CFTR*-mutasjon var imidlertid gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i klorid i svette til Uke 8 -6,25 (6,55) mmol/l. Det ble sett tilsvarende resultater i del 2 av studien som i del 1. Ved oppfølgingskontroll i uke 4 (4 uker etter avsluttet dosering med ivakaftor), gikk gjennomsnittsverdien for klorid i svette i hver gruppe mot nivået før behandling.

I studie 7 med pasienter i alderen 2 til under 6 år med en reguleringsmutasjon i minst i ett allel av *CFTR*-genet som fikk 50 mg eller 75 mg ivakaftor to ganger daglig, var gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til Uke 24 i klorid i svette -47 mmol/l (95 % KI -58, -36).

Klinisk effekt og sikkerhet

Studie 1 og 2: Studier av pasienter med CF med G551D-mutasjoner

Effekten til Kalydeco har blitt utredet i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, multisenter, fase III-studier av klinisk stabile pasienter med CF som hadde G551D-mutasjon i CFTR-genet i minst 1 allel og forventet FEV₁ ≥40 %.

Pasienter i begge studier ble randomisert 1:1 til å få 150 mg ivakaftor eller placebo hver 12. time sammen med fettholdig mat i 48 uker i tillegg til sin forskrevne CF-behandling (f.eks. tobramycin, dornase-alfa). Bruk av inhalert hypertont natriumkloridoppløsning var ikke tillatt.

Studie 1 evaluerte 161 pasienter som var 12 år eller eldre. 122 (75,8 %) pasienter hadde F508del-mutasjonen i det andre allelet. Ved studiestart brukte pasientene i placebogrupper visse legemidler hyppigere enn i ivakaftorgruppen. Disse legemidlene omfattet dornasealfa (73,1 % mot 65,1 %), salbutamol (53,8 % mot 42,2 %), tobramycin (44,9 % mot 33,7 %) og salmeterol/flutikason (41,0 % mot 27,7 %). Ved baseline var gjennomsnittlig forventet FEV₁ 63,6 % (variasjonsbredde: 31,6 % til 98,2 %), og gjennomsnittlig alder var 26 år (variasjonsbredde: 12 til 53 år).

Studie 2 evaluerte 52 pasienter som var 6 til 11 år ved screening. Gjennomsnittlig (SD) kroppsvekt var 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8 %) pasienter hadde F508del-mutasjonen i det andre allelet. Ved baseline var gjennomsnittlig forventet FEV₁ 84,2 % (variasjonsbredde: 44,0 % til 133,8 %), og gjennomsnittlig alder var 9 år (variasjonsbredde: 6 til 12 år). 8 (30,8 %) pasienter i placebogrupper og 4 (15,4 %) pasienter i ivakaftorgruppen hadde en forventet FEV₁ under 70 % ved baseline.

Primært effektendepunkt i begge studier var gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i prosent forventet FEV₁ etter 24 ukers behandling.

Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i prosent forventet FEV₁ fra baseline til og med Uke 24 var 10,6 prosentpoeng (8,6, 12,6) i studie 1 og 12,5 prosentpoeng (6,6, 18,3) i studie 2. Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig relativ endring (95 % KI) i prosent forventet FEV₁ fra baseline til og med Uke 24 var 17,1 % (13,9, 20,2) i studie 1 og 15,8 % (8,4, 23,2) i studie 2. Gjennomsnittlig endring fra baseline til og med Uke 24 i FEV₁ (liter) var 0,37 liter i ivakaftorgruppen og 0,01 liter i placebogrupper i studie 1 og 0,30 liter i ivakaftorgruppen og 0,07 liter i placebogrupper i studie 2. I begge studier startet bedring i FEV₁ raskt (Dag 15) og vedvarte i 48 uker.

Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i prosent forventet FEV₁ fra baseline til og med Uke 24 hos pasienter i alderen 12 til 17 år i studie 1 var 11,9 prosentpoeng (5,9, 17,9). Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i prosent forventet FEV₁ fra baseline til og med Uke 24 hos pasienter med baseline forventet FEV₁ over 90 % i studie 2 var 6,9 prosentpoeng (-3,8, 17,6).

Resultatene for klinisk relevante sekundære endepunkter er vist i tabell 3.

Tabell 3. Effekt av ivakaftor på andre effektendepunkter i studie 1 og 2				
Endepunkt	Studie 1		Studie 2	
	Behandlings- forskjell^a (95 % KI)	P-verdi	Behandlings- forskjell^a (95 % KI)	P-verdi
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i CFQ-R^b respirasjonsdomene-score (poeng)^c				
Til og med Uke 24	8,1 (4,7, 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Til og med Uke 48	8,6 (5,3, 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Relativ risiko for lungeforverring				
Til og med Uke 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Til og med Uke 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i kroppsvekt (kg)				
I Uke 24	2,8 (1,8, 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
I Uke 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i BMI (kg/m²)				
I Uke 24	0,94 (0,62, 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
I Uke 48	0,93 (0,48, 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Gjennomsnittlig endring fra baseline i z-score				
Vekt-for-alder z-score i Uke 48 ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	<0,0001
BMI-for-alder z-score i Uke 48 ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	<0,0001
KI: konfidensintervall, NA: ikke analysert på grunn av lav insidens av hendelser				
^a Behandlingsforskjell = effekt av ivakaftor – effekt av placebo				
^b CFQ-R: Det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose er et sykdomsspesifikt, helse-relatert livskvalitetsmål for CF.				
^c Studie 1-data ble sammenslått for CFQ-R for voksne/ungdom og CFQ-R for barn i alderen 12 til 13 år, studie 2-data ble hentet fra CFQ-R for barn i alderen 6 til 11 år.				
^d Risikoforhold for tid til første lungeforverring				
^e Hos forsøkspersoner under 20 år (CDC-vekstskjema)				

Studie 5: studie med pasienter med CF med ikke-G551D-mutasjoner

Studie 5 var en fase III, todelt, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, krysset studie (del 1) etterfulgt av en 16 ukers åpen forlengelsesperiode (del 2) for å evaluere effekt og sikkerhet av ivakaftor hos pasienter med CF i alderen 6 år og eldre som hadde en ikke-G551D-mutasjon i *CFTR*-genet (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* eller *G1349D*).

I del 1 ble pasientene randomisert 1:1 til å få 150 mg ivakaftor eller placebo hver 12. time sammen med fettholdig mat i 8 uker i tillegg til sin foreskrevne CF-behandling, og bytte over til den andre behandlingen i de neste 8 ukene etter en 4 til 8 ukers utvaskingsperiode. Bruk av inhalert hypertont saltvannssoppløsning var ikke tillatt. I del 2 fikk alle pasienter ivakaftor som indisert i del 1 i ytterligere 16 uker. Varigheten av kontinuerlig ivakaftorbehandling var 24 uker for pasienter randomisert til del 1 placebo/ivakaftorbehandlingssekvens og 16 uker for pasienter randomisert til del 1 ivakaftor/placebobehandlingssekvens.

Trettini pasienter (gjennomsnittlig alder 23 år) med baseline forventet FEV₁ ≥ 40 % (gjennomsnittlig forventet FEV₁ 78 % [variasjonsbredde: 43 % til 119 %]) ble inkludert. Sekstio prosent (24/39) av dem var bærere av *F508del-CFTR*-mutasjonen i det andre allelet. Totalt 36 pasienter fortsatte i del 2 (18 per behandlingssekvens).

I del 1 av studie 5 var gjennomsnittlig prosent forventet FEV₁ ved baseline 79,3 % hos placebobehandlede pasienter og 76,4 % hos pasienter behandlet med ivakaftor. Gjennomsnittlig samlet verdi etter baseline var henholdsvis 76,0 % og 83,7 %. Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til og med Uke 8 i prosent forventet FEV₁ (primært effektendepunkt) var 7,5 % i ivakaftorperioden og -3,2 % i placeboperioden. Observert behandlingsforskjell (95 % KI) mellom ivakaftor og placebo var 10,7 % (7,3, 14,1) ($P < 0,0001$).

Ivakaftors effekt i totalpopulasjonen i studie 5 (inkludert de sekundære endepunktene absolutt endring i BMI til behandlingssuke 8 og absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score til og med behandlingssuke 8) og basert på individuell mutasjon (absolutt endring i klorid i svette og i prosent forventet FEV₁ til Uke 8) er vist i tabell 4. Effekt hos pasienter med *G970R*-mutasjon kunne ikke fastslås på bakgrunn av klinisk (prosent forventet FEV₁) og farmakodynamisk (klorid i svette) respons på ivakaftor.

Tabell 4. Effekt av ivakaftor på effektvariabler hos totalpopulasjonen og ved spesifikke CFTR-mutasjoner		
Absolutt endring i prosent forventet FEV₁	BMI (kg/m²)	CFQ- R respirasjonsdomene-score (poeng)
Til og med Uke 8	I Uke 8	Til og med Uke 8
Alle pasienter (N=39) Resultater vist som gjennomsnittlig (95 % KI) endring fra baseline for pasienter behandlet med ivakaftor sammenlignet med placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)

Pasienter gruppert under mutasjonstyper (n)		
Resultater vist som gjennomsnittlig (minste, største) endring fra baseline for pasienter behandlet med ivakaftor i Uke 8*:		
Mutasjon (n)	Absolutt endring i klorid i svette (mmol/l)	Absolutt endring i prosent forventet FEV₁ (prosentpoeng)
	I Uke 8	I Uke 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Statistisk testing ikke gjennomført på grunn av lavt antall individuelle mutasjoner.
† Gjenspeiler resultater fra den ene pasienten med *G551S*-mutasjon med data for tidspunktet 8 uker.
†† n=3 for analyse av absolutt endring i klorid i svette.

I del 2 av studie 5 var gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ etter 16 uker (pasienter randomisert til ivakaftor/placebobehandlingssekvensen i del 1) med kontinuerlig ivakaftorbehandling 10,4 % (13,2 %). Ved oppfølgingskontroll 4 uker etter avsluttet dosering med ivakaftor var gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ fra del 2 Uke 16 -5,9 % (9,4 %). For pasienter randomisert til placebo/ivakaftorbehandlingsssekvensen i del 1 var det en ytterligere gjennomsnittlig (SD) endring på 3,3 % (9,3 %) i prosent forventet FEV₁ etter ytterligere 16 behandlingssuker med ivakaftor. Ved oppfølgingskontroll 4 uker etter avsluttet dosering med ivakaftor var gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ fra del 2 Uke 16 -7,4 % (5,5 %).

Studie 3: studie med pasienter med CF og F508del-mutasjon i CFTR-genet

Studie 3 (del A) var en 16 ukers, 4:1 randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppe, fase II-studie av ivakaftor (150 mg hver 12. time) hos 140 pasienter med CF, som var 12 år eller eldre og homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet og hadde forventet FEV₁ ≥40 %.

Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til og med Uke 16 i prosent forventet FEV₁ (primært effektendepunkt) var 1,5 prosentpoeng i ivakaftorgruppen og -0,2 prosentpoeng i placebogruppen. Anslått behandlingsforskjell mellom ivakaftor og placebo var 1,7 prosentpoeng (95 % KI: -0,6, 4,1). Denne forskjellen var ikke statistisk signifikant ($P = 0,15$).

Studie 4: åpen forlengelsesstudie

I studie 4 fikk pasienter som fullførte behandling i studie 1 og 2 med placebo bytte til ivakaftor, mens pasienter som hadde fått ivakaftor fortsatte å få det i minst 96 uker, dvs. behandlingens lengden med ivakaftor var minst 96 uker for pasienter i placebo/ivakaftorgruppen og minst 144 uker for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen.

Etthundreogførtifire (144) pasienter fra studie 1 ble overført til studie 4, 67 i placebo/ivakaftorgruppen og 77 i ivakaftor/ivakaftorgruppen. Førtiåtte (48) pasienter fra studie 2 ble overført til studie 4, 22 i placebo/ivakaftorgruppen og 26 i ivakaftor/ivakaftorgruppen.

Tabell 5 viser resultater for gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ for begge pasientgrupper. For pasienter i placebo/ivakaftorgruppen er baseline prosent forventet FEV₁ fra studie 4, og for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen er baselineverdien fra studie 1 og 2.

Tabell 5. Effekt av ivakaftor på prosent forventet FEV₁ i studie 4			
Opprinnelig studie og behandlingsgruppe	Varighet av ivakaftorbehandling (Uker)	Absolutt endring fra baseline i prosent forventet FEV₁ (prosentpoeng)	
		N	Gjennomsnitt (SD)
Studie 1			
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 2			
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 i blindet, kontrollert, 48 ukers fase III-studie.
† Endring fra baseline i forrige studie etter 48 ukers placebobehandling.

Når gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ fra baseline i studie 4 ble sammenlignet var gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ 0,0 % (9,05) for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen (n=72) overført fra studie 1, og 0,6 % (9,1) for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen (n=25) overført fra studie 2. Dette viser at pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen beholdt bedringen i prosent forventet FEV₁ sett i Uke 48 i den første studien (Dag 0 til og med Uke 48) til og med Uke 144. Det var ingen ytterligere bedring i studie 4 (Uke 48 til og med Uke 144).

For pasienter i placebo/ivakaftorgruppen fra studie 1 var årlig grad av lungeforverring høyere i den første studien hvor pasientene fikk placebo (1,34 hendelser/år) enn i den påfølgende studie 4 hvor pasientene byttet til ivakaftor (0,48 hendelser/år fra Dag 1 til Uke 48, og 0,67 hendelser/år fra Uke 48 til 96). For pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen fra studie 1 var årlig grad av lungeforverring 0,57 hendelser/år fra Dag 1 til Uke 48 når pasientene fikk ivakaftor. Når de ble overført til studie 4 var årlig grad av lungeforverring 0,91 hendelser/år fra Dag 1 til Uke 48 og 0,77 hendelser/år fra Uke 48 til 96.

For pasienter overført fra studie 2 var antall hendelser generelt lav.

Studie 7: studie med pediatriske pasienter med CF i alderen 2 til under 6 år med G551D- eller en annen reguleringsmutasjon

Ivakaftors farmakokinetikkprofil, sikkerhet og effekt hos 34 pasienter i alderen 2 til under 6 år med CF og som hadde en G551D-, G1244E-, G1349D-, G178R-, G551S-, S1251N-, S1255P-, S549N- eller S549R-mutasjon i CFTR-genet ble undersøkt i en 24-ukers, ikke-kontrollert studie med ivakaftor (pasienter som veide mindre enn 14 kg fikk 50 mg ivakaftor og pasienter som veide 14 kg eller mer fikk 75 mg ivakaftor). Ivakaftor ble gitt oralt hver 12. time sammen med fettholdig mat i tillegg til deres forskrevne CF-behandling.

Pasientene i studie 7 var i alderen 2 til under 6 år (gjennomsnittsalder 3 år). Tjueseks pasienter av de 34 inkluderte (76,5 %) hadde CFTR-genotype G551D/F508del og kun 2 pasienter hadde en ikke-G551D-mutasjon (S549N). Gjennomsnittlig (SD) klorid i svette ved baseline (n=25) var 97,88 mmol/l (14,00). Gjennomsnittlig (SD) fekal elastase-1-verdi ved baseline (n=27) var 28 µg/g (95).

Det primære sikkerhetsendepunktet ble evaluert frem til og med Uke 24 (se pkt. 4.8). Sekundære og eksplorative effektendepunkter som ble evaluert var absolutt endring fra baseline til og med behandlingsuke 24 i klorid i svette, absolutt endring fra baseline til og med behandlingsuke 24 i vekt, kroppsmasseindeks (BMI) og størrelse (støttet av z-score for vekt, BMI og størrelse) og mål for pankreasfunksjon slik som fekal elastase-1. Data vedrørende prosent forventet FEV₁ (eksplorativt endepunkt) var tilgjengelig for 3 pasienter i gruppen med 50 mg ivakaftor og 17 pasienter i doseringsgruppen med 75 mg.

Gjennomsnittlig (SD) samlet (begge ivakaftordoseringsgrupper samlet) absolutt endring fra baseline til Uke 24 i BMI var 0,32 kg/m² (0,54), og gjennomsnittlig (SD) samlet endring i BMI-for-alder z-score var 0,37 (0,42). Gjennomsnittlig (SD) samlet endring i størrelse-for-alder z-score var -0,01 (0,33). Gjennomsnittlig (SD) samlet endring fra baseline i fekal elastase-1 (n = 27) var 99,8 µg/g (138,4). Seks pasienter med initiale nivåer under 200 µg/g oppnådde i Uke 24 et nivå på ≥ 200 µg/g. Gjennomsnittlig (SD) samlet endring i prosent forventet FEV₁ fra baseline til Uke 24 (eksplorativt endepunkt) var 1,8 (17,81).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Kalydeco i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til ivakaftor er lik hos friske, voksne forsøkspersoner og pasienter med CF.

Etter en oral 150 mg enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner etter et måltid var gjennomsnittlig (±SD) AUC og C_{max} henholdsvis 10 600 (5260) ng*time/ml og 768 (233) ng/ml. Etter dosering hver 12. time ble steady-state plasmakonsentrasjon av ivakaftor nådd på Dag 3 til 5, med et akkumuleringsforhold på 2,2 til 2,9.

Absorpsjon

Etter gjentatt oral dosering med ivakaftor økte ivakaftoreksponeringen vanligvis med dosen fra 25 mg hver 12. time til 450 mg hver 12. time. Ivakaftoreksponeringen økte ca. 2,5 til 4 ganger når det ble gitt sammen med fettholdig mat. Ivakaftor bør derfor gis sammen med fettholdig mat. Median (variasjonsbredde) t_{max} er ca. 4,0 (3,0, 6,0) timer etter et måltid.

Ivakaftor granulat (2 x 75 mg doseposer) hadde samme biotilgjengelighet som 150 mg tabletter gitt sammen med fettholdig mat til friske voksne forsøkspersoner. Geometrisk minste kvadrats gjennomsnittsfaktor (90 % KI) for granulat i forhold til tabletter var 0,951 (0,839, 1,08) for $AUC_{0-\infty}$ og 0,918 (0,750, 1,12) for C_{max} . Effekten av mat på ivakaftors absorpsjon er lik for begge formuleringer, dvs. tabletter og granulat.

Distribusjon

Ivakaftor er ca. 99 % plasmaproteinbundet, hovedsakelig til surt alfa 1-glykoprotein og albumin. Ivakaftor bindes ikke til erytrocytter hos mennesker.

Etter oral administrering av 150 mg hver 12. time etter et måltid i 7 dager hos friske forsøkspersoner, var gjennomsnittlig (\pm SD) tilsynelatende distribusjonsvolum 353 (122) liter.

Biotransformasjon

Ivakaftor blir omfattende metabolisert hos mennesker. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer at ivakaftor hovedsakelig metaboliseres av CYP3A. M1 og M6 er ivakaftors to hovedmetabolitter hos mennesker. M1 har ca. en sjettedel av ivakaftors potens og anses å være farmakologisk aktivt. M6 har mindre enn en femtiendedel av ivakaftors potens og anses ikke å være farmakologisk aktivt.

Eliminasjon

Etter oral administrering ble mesteparten av ivakaftor (87,8 %) eliminert i fæces etter metabolisering. Hovedmetabolittene M1 og M6 tilsvarer ca. 65 % av eliminert totaldose, med 22 % som M1 og 43 % som M6. Det var ubetydelig urinutskillelse av ivakaftor som uendret modersubstans. Tilsynelatende terminal halveringstid var ca. 12 timer etter en enkeltdose gitt etter et måltid. Tilsynelatende clearance (CL/F) av ivakaftor var tilsvarende hos friske forsøkspersoner og pasienter med CF. Gjennomsnittlig (\pm SD) CL/F for en 150 mg enkeltdose var 17,3 (8,4) liter/time hos friske forsøkspersoner.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til ivakaftor er vanligvis lineær med hensyn til tid i doseområdet fra 25 mg til 250 mg.

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose på 150 mg ivakaftor hadde voksne forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) tilsvarende ivakaftor C_{max} (gjennomsnitt [\pm SD] på 735 [331] ng/ml), men ca. dobbel ivakaftor $AUC_{0-\infty}$ (gjennomsnitt [\pm SD] på 16 800 [6140] ng*time/ml) sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi. Simuleringer for å forutsi steady-state ivakaftoreksponering viste at ved å redusere doseringen fra 150 mg hver 12. time til 150 mg én gang daglig, vil voksne med moderat nedsatt leverfunksjon få omtrent de samme steady-state C_{min} -verdier som de som oppnås med en dose på 150 mg hver 12. time hos voksne uten nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon anbefales derfor en redusert dose på 50 mg én gang daglig hos pasienter fra 2 års alder med kroppsvekt under 14 kg og 75 mg én gang daglig hos pasienter med kroppsvekt fra 14 kg til under 25 kg. Effekten av lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A, score 5 til 6) på farmakokinetikken til ivakaftor er ikke undersøkt, men økningen i ivakaftors $AUC_{0-\infty}$ forventes å være mindre enn en dobling. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Det er ikke utført studier med pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15), men eksponeringen forventes å være høyere enn hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Bruk av ivakaftor hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon er derfor ikke anbefalt med mindre nytten oppveier risikoen. I slike tilfeller bør startdosen være som anbefalt ovenfor, men

gitt annenhver dag. Doseringsintervallet bør modifiseres ut fra klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikkstudier er ikke utført med ivakaftor hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I en farmakokinetikkstudie hos mennesker var det minimal eliminering av ivakaftor og metabolitter i urin (kun 6,6 % av total radioaktivitet ble gjenfunnet i urin). Det var ubetydelig urinutskillelse av ivakaftor som uendret modersubstans (mindre enn 0,01 % etter en oral enkeltdose på 500 mg). Dosejustering er derfor ikke anbefalt ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales imidlertid ved bruk av ivakaftor hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30 ml/minutt eller lavere) eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrik populasjon

Forventet ivakaftoreksponering basert på observert ivakaftorkonsentrasjon i fase II- og III-studier og fastslått ved hjelp av populasjonsfarmakokinetisk analyse er presentert etter aldersgruppe i tabell 6. Eksponering hos 6- til 11-åringer er anslått ved simulering fra den populasjonsfarmakokinetiske modellen ved hjelp av data innhentet for denne aldersgruppen.

Tabell 6. Gjennomsnittlig (SD) ivakaftoreksponering etter aldersgruppe			
Aldersgruppe	Dose	C_{min, ss} (ng/ml)	AUC_{τ, ss} (ng.time/ml)
2 til 5 år (<14 kg)	50 mg hver 12. time	577 (317)	10 500 (4260)
2 til 5 år (≥14 kg til <25 kg)	75 mg hver 12. time	629 (296)	11 300 (3820)
6 til 11 år (≥14 kg til <25 kg)	75 mg hver 12. time	641 (329)	10 760 (4470)
6 til 11 år (≥25 kg)	150 mg hver 12. time	958 (546)	15 300 (7340)
12 til 17 år	150 mg hver 12. time	564 (242)	9240 (3420)
Voksne (≥18 år)	150 mg hver 12. time	701 (317)	10 700 (4100)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Ivakaftor hadde en konsentrasjonsavhengig hemmende effekt på hERG (humant ether-a-go-go relatert gen) restspenning, med en IC₁₅ på 5,5 µM, som er sammenlignbart med C_{max} (5,0 µM) for ivakaftor ved den terapeutiske dosen. Det ble imidlertid ikke observert ivakaftorindusert QT-forlengelse i en telemetristudie med hunder med enkeltdoser inntil 60 mg/kg, eller ved EKG-målinger fra studier med gjentatt dosering av inntil 1 års varighet med dosenivået 60 mg/kg/døgn hos hunder (C_{max} etter 365 dager = 36,2 til 47,6 µM). Ivakaftor ga en doserelatert men forbigående økning i blodtrykksparemetere hos hunder ved orale enkeltdoser på inntil 60 mg/kg.

Ivakaftor medførte ikke reproduksjonstoksisitet hos hann- eller hunnrotter ved henholdsvis 200 og 100 mg/kg/døgn. Hos hunner var doseringer over dette forbundet med reduksjoner i den totale fertilitetsindeksen, antall drektigheter, antall gule legemer og implantasjonssteder samt endringer i brunstperioden. Hos hanner ble det observert en liten reduksjon i sædblærevekt.

Ivakaftor var ikke teratogent ved oral tilførsel hos drektige rotter og kaniner i organogenesestadiet av fosterutviklingen i doser som gir eksponeringer henholdsvis ca. 5 ganger (basert på samlede AUC-verdier for ivakaftor og dets viktigste metabolitter) og 11 ganger (basert på samlet AUC-verdi for ivakaftor) eksponeringen hos mennesker ved MRHD. Ved maternaltoksiske doser hos rotter ga ivakaftor redusert fostervekt og økt insidens av cervikale ribben, hypoplastiske ribben, bølgeformede ribben og sternumforandringer, inkludert fusjoner. Betydningen av disse funnene for mennesker er ukjent.

Ivakaftor medførte ikke utviklingsdefekter hos avkom av rotter dosert med 100 mg/kg/døgn oralt under drektighet, fødsel og avvenning. Doseringene over dette ga 92 % og 98 % reduksjoner av henholdsvis overlevelses- og laktasjonsindeks, samt redusert kroppsvekt hos avkom.

Funn av katarakter ble observert hos juvenile rotter dosert fra postnatal Dag 7 til 35 med dosenivå 10 mg/kg/døgn og høyere (som gir eksponeringer 0,22 ganger den humane eksponeringen ved MRHD basert på systemisk eksponering for ivakaftor og dets viktigste metabolitter). Dette funnet er ikke observert i fostre fra rotter behandlet på drektighetsdag 7 til 17, hos rottevalper eksponert for en viss mengde via melkeinntak frem til postnatal Dag 20, hos 7 uker gamle rotter eller hos 4 til 5 måneder gamle hunder. Mulig relevans av disse funnene for mennesker er ukjent.

Toårige studier med mus og rotter for vurdering av ivakaftors karsinogene potensial viste at ivakaftor ikke var karsinogent hos disse artene. Ivakaftors plasmaeksponering hos hann- og hunnmus ved den ikke-karsinogene doseringen (200 mg/kg/døgn, den høyeste undersøkte doseringen) var henholdsvis ca. 4 og 7 ganger høyere enn eksponeringen som ble målt hos mennesker etter ivakaftorbehandling, og henholdsvis minst 1,2 og 2,4 ganger høyere med hensyn til samlede AUC-verdier for ivakaftor og dets viktigste metabolitter. Ivakaftors plasmaeksponering hos hann- og hunnrotter ved den ikke-karsinogene doseringen (50 mg/kg/døgn, den høyeste undersøkte doseringen) var henholdsvis ca. 16 og 29 ganger høyere enn eksponeringen som ble målt hos mennesker etter ivakaftorbehandling, og henholdsvis 6 og 9 ganger høyere høyere med hensyn til samlede AUC-verdier for ivakaftor og dets viktigste metabolitter.

Ivakaftor var negativt med hensyn til gentoksisitet undersøkt i standardoppsett av *in vitro*- og *in vivo*-tester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Silisiumdioksid, kolloidal
Krysskarmellosenatrium
Hypromelloseacetatsuksinat
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mannitol
Sukralose
Natriumlaurylsulfat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Det er vist at blandingen er stabil i én time.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Granulatet er pakket i en dosepose av biaksialt orientert polyetylentereftalat/polyetylen/folie/polyetylen (BOPET/PE/folie/PE).

Pakningsstørrelse på 56 doseposer (inneholder 4 enkeltlommer med 14 doseposer per lomme)

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannia
Tlf: +44 (0) 1923 437672

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/003-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juli 2012

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Storbritannia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Søkeren skal utføre en 5-årig langtids observasjonsstudie med ivakaftor hos pasienter med cystisk fibrose, også inkludert mikrobiologiske og kliniske endepunkter (f.eks. forverring), i samsvar med en protokoll godkjent av CHMP. Søkeren skal sende inn årlige interimanalyser og endelig CSR innen desember 2017.	Desember 2017
Langtids effektstudie for å sammenligne sykdomsprogresjon hos barn med CF som har en spesifisert CFTR-reguleringsmutasjon og er i alderen 2 til og med 5 år når behandling med Kalydecos startes, med sykdomsprogresjon i en tilsvarende matchet kohort av barn med CF som aldri har fått behandling med Kalydeco.	Interimanalyse 1: Desember 2017 Interimanalyse 2: Desember 2019 Interimanalyse 3: Desember 2021 Endelig rapport: Desember 2023

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE FOR BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte
ivakaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 150 mg ivakaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

BRUKSANVISNING

Innta én tablett (150 mg) Kalydeco hver 12. time. Kalydeco skal tas sammen med fettholdig mat.
Tablettene må ikke knuses, tygges eller oppløses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannia
Tlf: +44 (0) 1923 437672

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kalydeco 150 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tabletter
ivakaftor

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJE FOR FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kalydeco 150 mg tablett, filmdrasjerte
ivakaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 150 mg ivakaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tablett, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

BRUKSANVISNING

Innta én tablett (150 mg) Kalydeco hver 12. time. Kalydeco skal tas sammen med fettholdig mat. Tablettene må ikke knuses, tygges eller oppløses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannia
Tlf: +44 (0) 1923 437672

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kalydeco 150 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte
ivakaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 150 mg ivakaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannia
Tlf: +44 (0) 1923 437672

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTEREMBALLASJE FOR DOSEPOSE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kalydeco 50 mg granulat i dosepose
ivakaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose med granulat inneholder 50 mg ivakaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i dosepose

56 doseposer

4 enkeltlommer med 14 doseposer per lomme

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

BRUKSANVISNING

Innta én dosepose (50 mg) med Kalydeco granulat hver 12. time. Bland hele innholdet i en dosepose med 5 ml alderstilpasset myk mat eller væske som er ved eller under romtemperatur. Alt innhold skal inntas. Brukes innen én time etter blanding, rett før eller etter et fettholdig måltid eller mellommåltid.

Løft her for å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen én time etter blanding.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannia
Tlf: +44 (0) 1923 437672

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kalydeco 50 mg granulat

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN MIDTRE EMBALLASJE**LOMME FOR DOSEPOSE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kalydeco 50 mg granulat i dosepose
ivakaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose med granulat inneholder 50 mg ivakaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i dosepose

14 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE(ER) OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

BRUKSANVISNING

Innta én dosepose (50 mg) med Kalydeco granulat hver 12. time.

Bland hele innholdet i en dosepose med 5 ml alderstilpasset myk mat eller væske som er ved eller under romtemperatur. Alt innhold skal inntas.

Brukes innen én time etter blanding, rett før eller etter et fettholdig måltid eller mellommåltid.

Bruk alle 7 dagers doser før du begynner med en ny lomme.

Morgen

Kveld

SØ. MA. TI. ON. TO. FR. LØ. SØ.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannia
Tlf: +44 (0) 1923 437672

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kalydeco 50 mg granulater
ivakaftor
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE FOR DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg granulat i dosepose
ivakaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose med granulat inneholder 75 mg ivakaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i dosepose

56 doseposer

4 enkeltlommer med 14 doseposer per lomme

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

BRUKSANVISNING

Innta én dosepose (75 mg) med Kalydeco granulat hver 12. time. Bland hele innholdet i en dosepose med 5 ml alderstilpasset myk mat eller væske som er ved eller under romtemperatur. Alt innhold skal inntas. Brukes innen én time etter blanding, rett før eller etter et fettholdig måltid eller mellommåltid.

Løft her for å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Brukes innen én time etter blanding.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannia
Tlf: +44 (0) 1923 437672

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kalydeco 75 mg granulater

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN MIDTRE EMBALLASJE

LOMME FOR DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg granulat i dosepose
ivakaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose med granulat inneholder 75 mg ivakaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i dosepose

14 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

BRUKSANVISNING

Innta én dosepose (75 mg) med Kalydeco granulat hver 12. time.

Bland hele innholdet i en dosepose med 5 ml alderstilpasset myk mat eller væske som er ved eller under romtemperatur. Alt innhold skal inntas.

Brukes innen én time etter blanding, rett før eller etter et fettholdig måltid eller mellommåltid.

Bruk alle 7 dagers doser før du begynner med en ny lomme.

Morgen

Kveld

SØ. MA. TI. ON. TO. FR. LØ. SØ.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannia
Tlf: +44 (0) 1923 437672

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kalydeco 75 mg granulat
ivakaftor
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte ivakaftor

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kalydeco er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kalydeco
3. Hvordan du bruker Kalydeco
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kalydeco
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kalydeco er og hva det brukes mot

Kalydeco inneholder virkestoffet ivakaftor. Ivakaftor virker på nivået til cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR), et protein som danner en kanal i celleoverflaten hvor partikler som klorid kan forflytte seg inn og ut av cellen. På grunn av mutasjoner i *CFTR*-genet (se nedenfor), er kloridforflytningen redusert hos de med cystisk fibrose (CF). Ivakaftor bidrar til at visse unormale CFTR-proteiner åpnes oftere slik at kloridforflytning inn og ut av cellen bedres.

Kalydeco tabletter er til behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) fra 6 års alder som veier 25 kg eller mer og har en av følgende mutasjoner i *CFTR*-genet: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R*.

Kalydeco tabletter er også til behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) fra 18 års alder som har en *R117H*-mutasjon i *CFTR*-genet.

2. Hva du må vite før du bruker Kalydeco

Bruk ikke Kalydeco

- dersom du er allergisk overfor ivakaftor eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Kalydeco.

- Ivakaftor bør kun brukes hos pasienter som har minst én av mutasjonene i deres *CFTR*-gen listet opp i avsnitt 1 (Hva Kalydeco er og hva det brukes mot).
- Økte leverenzymmer i blodet er sett hos noen personer som har fått ivakaftor. Informer lege omgående dersom du får noen av disse symptomene, som kan være tegn på leverproblemer:

- Smerter eller ubehag i øvre og høyre del av magen (abdomen)
- Gulning av huden eller det hvite i øynene
- Tap av appetitt
- Kvalme eller oppkast
- Mørk urin

Legen kommer til å ta noen blodprøver for å sjekke leveren din før og mens du tar ivakaftor, spesielt det første året og særlig dersom du har hatt høye leverenzymmer tidligere.

- Si fra til legen din hvis du har fått beskjed om at du har lever- eller nyresykdom. Legen din vil kanskje måtte justere dosen med Kalydeco hvis du har moderate eller alvorlige problemer med leveren (se avsnitt 3 om Hvordan du bruker Kalydeco).
- Kalydeco anbefales ikke til pasienter som har gjennomgått en organtransplantasjon.
- Forstyrrelser i øyets linse (grå stær) er sett hos enkelte barn og ungdommer behandlet med ivakaftor.
Legen kan foreta noen øyeundersøkelser før og under behandling med ivakaftor.

Barn

Gi ikke dette legemidlet til barn under 2 år med reguleringsmutasjoner da det er ukjent om ivakaftor er sikkert og effektivt hos disse barna, eller til personer under 18 år med en *R117H*-mutasjon da det er mulig at ivakaftor ikke vil virke hos dem.

Kalydeco tabletter er ikke egnet for barn under 6 år.

Andre legemidler og Kalydeco

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan påvirke hvordan Kalydeco virker, eller gjøre det mer sannsynlig at du får bivirkninger. Kalydeco kan også påvirke hvordan visse andre legemidler virker.

Rådfør deg med legen dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, flukonazol, legemidler mot sopp som brukes til behandling av soppinfeksjoner
- telitromycin, klaritromycin, erytromycin, rifampicin, rifabutin, antibiotika som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner
- fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, krampeløsende legemidler som brukes til behandling av epileptiske anfall
- naturlegemidler, dvs. johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- midazolam, alprazolam, diazepam, triazolam, benzodiazepiner som brukes til behandling av angst, søvnløshet, uro, etc.
- ciklosporin, takrolimus, immundempende legemidler som brukes etter en organtransplantasjon
- digoksin, hjerteglykosider som brukes til behandling av lett til moderat hjertesvikt og en hjerterytmeforstyrrelse som kalles atrieflimmer
- warfarin, antikoagulantia som brukes til å forebygge at blodpropp dannes eller blir større i blod og blodårer

Rådfør deg med lege dersom du bruker noen av disse. Legen kan bestemme å justere dosen eller at du trenger ekstra oppfølging.

Inntak av Kalydeco sammen med mat og drikke

Unngå mat som inneholder grapefrukt eller pomerans (bitre appelsiner) ved behandling med Kalydeco da dette kan øke eksponeringen av ivakaftor i kroppen din.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Hvis det er mulig, kan det beste være å unngå bruk av Kalydeco under svangerskapet. Legen vil hjelpe deg å avgjøre hva som er best for deg og barnet ditt.

Det er ukjent om ivakaftor blir skilt ut i morsmelk. Rådfør deg med lege før du tar Kalydeco dersom du planlegger å amme. Legen din vil anbefale at du enten bør avslutte ammingen eller avslutte behandlingen med ivakaftor. Legen din vil ta hensyn til fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Kalydeco kan gjøre deg svimmel. Ikke kjør eller bruk maskiner med mindre du er sikker på at du ikke påvirkes.

Kalydeco inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Kalydeco

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én 150 mg tablett hver 12. time (totalt 2 tabletter: 300 mg daglig) sammen med fettholdig mat. Du må fortsette å bruke alle andre legemidler du bruker med mindre legen sier at du skal slutte å bruke noen av dem.

Dersom du har moderate eller alvorlige problemer med leverfunksjonen, er det mulig at legen må redusere dosen med Kalydeco fordi leveren ikke fjerner ivakaftor så raskt som hos personer som har normal leverfunksjon.

- Moderate leverproblemer: dosen kan reduseres til én 150 mg tablett én gang daglig.
- Alvorlige leverproblemer: bruken er ikke anbefalt, men legen din kan beslutte at dersom det er hensiktsmessig for deg å bruke dette legemidlet, må dosen reduseres til én 150 mg tablett annenhver dag.

Kalydeco skal inntas via munnen.

Tablettene skal svelges hele. Tablettene må ikke knuses, tygges eller oppløses.

Eksempler på måltider og mellommåltider som inneholder fett, er de som tilberedes med smør eller oljer eller som inneholder egg. Annen fettholdig mat er:

- Ost, helmelk, meieriprodukter basert på helmelk, yoghurt, sjokolade
- Kjøtt, fet fisk
- Avocado, hummus, soyabaserte produkter (tofu)
- Nøtter, fettholdige energibarer eller -drikker

Dersom du tar for mye av Kalydeco

Du kan få bivirkninger, inkludert de som er nevnt i avsnitt 4 nedenfor. Rådfør deg i så fall med lege eller apotek. Ta med deg medisinen din og dette pakningsvedlegget hvis mulig.

Dersom du har glemt å ta Kalydeco

Ta den glemte dosen dersom det har gått mindre enn 6 timer fra tidspunktet du glemte å ta dosen. Vent ellers til neste planlagte dose slik du vanligvis ville gjort. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Kalydeco

Ta Kalydeco så lenge som legen din anbefaler. Ikke avbryt behandlingen med mindre legen din anbefaler at du gjør det. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger omfatter magesmerter (abdominalsmerter) og økte leverenzymmer i blodet. Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av disse.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- øvre luftveisinfeksjon (forkjølelse), inkludert sår hals og tett nese
- hodepine
- svimmelhet
- diaré
- utslett
- endringer i bakterietyper i slim

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- rennende nese
- øresmerter, ubehag i øret
- øresus
- rødhet i øret
- sykdom i det indre øret (vertigo, svimmelhet)
- tette bihuler
- rødhet i svelget
- kuler i brystet

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- tette ører
- brystbetennelse
- brystforstørrelse
- forandringer eller smerter i brystvortene

Bivirkninger som kan forekomme hos barn

Bivirkninger sett hos barn er tilsvarende de som er sett hos voksne og ungdom. Økte leverenzymmer i blodet ses imidlertid hyppigere hos yngre barn.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kalydeco

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kalydeco

- Virkestoff er ivakافتor. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg ivakافتor.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat (se avsnitt 2 – Kalydeco inneholder laktose), hypromelloseacetatsuksinat, krysskarmellosenatrium, natriumlaurylsulfat, kolloidal silisiumdioksid og magnesiumstearat.
 - Drasjering: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), makrogol (PEG 3350), talkum, indigokarmin aluminiumslakk (E132) og karnaubavoks.
 - Trykkfarge: skjellakk, svart jernoksid (172), propylenglykol og ammoniumhydroksid.

Hvordan Kalydeco ser ut og innholdet i pakningen

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte er lyseblå, kapselformede, 16,5 mm x 8,4 mm og har “V 150” i svart trykk på den ene siden og er blanke på den andre siden.

Kalydeco er tilgjengelig i følgende pakningsstørrelser:

- Blisterpakning inneholdende 56 tabletter, filmdrasjerte
- Flaske inneholdende 56 tabletter, filmdrasjerte

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannia
Tlf.: +44 (0) 1923 437672

Tilvirker:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Storbritannia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Kalydeco 50 mg granulat i dosepose

Kalydeco 75 mg granulat i dosepose

ivakaftor

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt barnets lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner ditt barns.
- Kontakt barnets lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kalydeco er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Kalydeco
3. Hvordan du bruker Kalydeco
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kalydeco
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kalydeco er og hva det brukes mot

Kalydeco inneholder virkestoffet ivakaftor. Ivakaftor virker på nivået til cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR), et protein som danner en kanal i celleoverflaten hvor partikler som klorid kan forflytte seg inn og ut av cellen. På grunn av mutasjoner i *CFTR*-genet (se nedenfor), er kloridforflytningen redusert hos de med cystisk fibrose (CF). Ivakaftor bidrar til at visse unormale CFTR-proteiner åpnes oftere slik at kloridforflytning inn og ut av cellen bedres.

Kalydeco granulat er til behandling av barn med cystisk fibrose (CF) fra 2 års alder som veier mindre enn 25 kg og har en av følgende mutasjoner i *CFTR*-genet: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R*.

2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Kalydeco

Bruk ikke Kalydeco

- dersom barnet ditt er allergisk overfor ivakaftor eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med barnets lege før barnet bruker Kalydeco.

- Ivakaftor bør kun brukes hos pasienter som har minst én av mutasjonene i deres *CFTR*-gen listet opp i avsnitt 1 (Hva Kalydeco er og hva det brukes mot).
- Økte leverenzymmer i blodet er sett hos noen personer som har fått ivakaftor. Informer barnets lege omgående dersom barnet ditt får noen av disse symptomene, som kan være tegn på leverproblemer:
 - Smerter eller ubehag i øvre og høyre del av magen (abdomen)

- Gulning av huden eller det hvite i øynene
- Tap av appetitt
- Kvalme eller oppkast
- Mørk urin

Barnets lege kommer til å ta noen blodprøver for å sjekke barnets lever før og mens barnet ditt tar ivakaftor, spesielt det første året og særlig dersom han/hun har hatt høye leverenzymmer tidligere.

- Si fra til legen din hvis du har fått beskjed om at barnet ditt har lever- eller nyresykdom. Legen din vil kanskje måtte justere dosen med Kalydeco hvis du har moderate eller alvorlige problemer med leveren (se avsnitt 3 om Hvordan du bruker Kalydeco).
- Kalydeco anbefales ikke til pasienter som har gjennomgått en organtransplantasjon.
- Forstyrrelser i øyets linse (grå stær) er sett hos enkelte barn og ungdom behandlet med ivakaftor. Barnets lege kan foreta noen øyeundersøkelser før og under behandling med ivakaftor.

Barn

Gi ikke dette legemidlet til barn under 2 år med reguleringsmutasjoner da det er ukjent om ivakaftor er sikkert og effektivt hos disse barna.

Andre legemidler og Kalydeco

Rådfør deg med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan påvirke hvordan Kalydeco virker, eller gjøre det mer sannsynlig at barnet ditt får bivirkninger. Kalydeco kan også påvirke hvordan visse andre legemidler virker.

Rådfør deg med barnets lege dersom barnet ditt bruker noen av følgende legemidler:

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, flukonazol, legemidler mot sopp som brukes til behandling av soppinfeksjoner
- telitromycin, klaritromycin, erytromycin, rifampicin, rifabutin, antibiotika som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner
- fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, krampeløsende legemidler som brukes til behandling av epileptiske anfall
- naturlegemidler, dvs. johannesurt (*Hypericum perforatum*)
- midazolam, alprazolam, diazepam, triazolam, benzodiazepiner som brukes til behandling av angst, søvnløshet, uro, etc.
- ciklosporin, takrolimus, immundepende legemidler som brukes etter en organtransplantasjon
- digoksin, hjerteglykosider som brukes til behandling av lett til moderat hjertesvikt og en hjerterytmeforstyrrelse som kalles atrieflimmer
- warfarin, antikoagulantia som brukes til å forebygge at blodpropp dannes eller blir større i blod og blodårer

Rådfør deg med barnets lege dersom han/hun bruker noen av disse. Barnets lege kan bestemme å justere barnets dose eller at barnet trenger ekstra oppfølging.

Inntak av Kalydeco sammen med mat og drikke

Unngå å gi barnet ditt mat som inneholder grapefrukt eller pomerans (bitre appelsiner) ved behandling med Kalydeco da dette kan øke eksponeringen av ivakaftor i barnets kropp.

Kjøring og bruk av maskiner

Kalydeco kan gjøre barnet svimmel. Det anbefales at barnet ditt ikke sykler eller gjør noe annet som krever dets fulle oppmerksomhet med mindre du er sikker på at barnet ikke påvirkes.

Kalydeco inneholder laktose

Dersom barnets lege har fortalt deg at barnet ditt har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte barnets lege før barnet ditt tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Kalydeco

Gi alltid barnet ditt dette legemidlet nøyaktig slik barnets lege har fortalt deg. Kontakt barnets lege hvis du er usikker.

Barnets lege vil bestemme riktig dose for barnet ditt. Barnet må fortsette å bruke alle andre legemidler med mindre legen sier at han/hun skal slutte å bruke noen av dem.

Doseringsanbefalinger for ivakaftor er gitt i tabell 1.

Tabell 1. Doseringsanbefalinger for pasienter fra 2 års alder		
Vekt	Dose	Total daglig dose
Mindre enn 14 kg	Én dosepose på 50 mg granulat inntatt via munnen hver 12. time sammen med fettholdig mat	100 mg
14 kg til mindre enn 25 kg	Én dosepose på 75 mg granulat inntatt via munnen hver 12. time sammen med fettholdig mat	150 mg
25 kg eller mer	Se pakningsvedlegg for Kalydeco tabletter	

Hvis barnet ditt har moderate eller alvorlige problemer med leverfunksjonen, kan det bli nødvendig for legen å redusere dosen med Kalydeco fordi barnets lever ikke fjerner ivakaftor like fort som hos barn med normal leverfunksjon.

- Moderate leverproblemer: dosen kan bli redusert til én dosepose daglig (50 mg for barn som veier mindre enn 14 kg og 75 mg for barn som veier mer enn 14 kg, men mindre enn 25 kg).
- Alvorlige leverproblemer: bruk er ikke anbefalt, men barnets lege vil beslutte om det er hensiktsmessig for barnet ditt å bruke dette legemidlet. I så fall må dosen reduseres til én dosepose annenhver dag (50 mg for barn som veier mindre enn 14 kg og 75 mg for barn som veier mer enn 14 kg, men mindre enn 25 kg).

Kalydeco skal inntas via munnen.

Hver dosepose er kun til engangsbruk.

Slik gir du Kalydeco til barnet ditt

- Hold doseposen med granulat med klippestreken opp.
- Rist doseposen forsiktig til innholdet legger seg.
- Riv eller klipp opp doseposen langs klippestreken.
- Bland hele innholdet i en dosepose med 5 ml alderstilpasset myk mat eller væske. Maten eller væsken bør holde romtemperatur eller lavere. Noen eksempler på alderstilpasset myk mat eller væske er frukt- eller grønnsakspuré, yoghurt, eplesaus, vann, melk og juice.
- Gi produktet til barnet ditt umiddelbart etter at det er blandet. Dersom dette ikke er mulig, gir du det innen én time etter blanding. Sørg for at blandingen inntas i sin helhet og umiddelbart.
- Et fettholdig måltid eller mellommåltid bør gis til barnet ditt like før eller like etter dosering (noen eksempler gis nedenfor).

Eksempler på måltider og mellommåltider som inneholder fett, er de som tilberedes med smør eller oljer eller som inneholder egg. Annen fettholdig mat er:

- Ost, helmelk, meieriprodukter basert på helmelk, yoghurt, sjokolade
- Kjøtt, fet fisk

- Avocado, hummus, soyabaserte produkter (tofu)
- Nøtter, fettholdige energibarer eller -drikker

Dersom barnet ditt tar for mye av Kalydeco

Barnet ditt kan få bivirkninger, inkludert de som er nevnt i avsnitt 4 nedenfor. Rådfør deg i så fall med barnets lege eller apotek. Ta med deg barnets medisin og dette pakningsvedlegget hvis mulig.

Dersom du har glemt å gi barnet ditt Kalydeco

Gi den glemte dosen dersom det har gått mindre enn 6 timer fra tidspunktet du glemte å gi barnet dosen. Vent ellers til neste planlagte dose slik du vanligvis ville gjort. Du må ikke gi barnet ditt en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter barnets behandling med Kalydeco

Gi Kalydeco til barnet ditt så lenge som barnets lege anbefaler. Ikke avbryt behandlingen med mindre barnets lege anbefaler at du gjør det. Spør barnets lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger omfatter magesmerter (abdominalsmerter) og økte leverenzymmer i blodet. Kontakt barnets lege umiddelbart dersom han/hun får noen av disse.

Svært vanlige bivirkninger (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- øvre luftveisinfeksjon (forkjølelse), inkludert sår hals og tett nese
- hodepine
- svimmelhet
- diaré
- utslett
- endringer i bakterietyper i slim

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- rennende nese
- øresmerter, ubehag i øret
- øresus
- rødhet i øret
- sykdom i det indre øret (vertigo, følelse av å være svimmel eller svive rundt)
- tette bihuler
- rødhet i svelget
- kuler i brystet

Mindre vanlige, bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 100 personer)

- tette ører
- brystbetennelse
- brystforstørrelse
- forandringer eller smerter i brystvortene

Bivirkninger som kan forekomme hos barn

Bivirkninger sett hos barn er tilsvarende de som er sett hos voksne og ungdom. Økte leverenzymmer i blodet ses imidlertid hyppigere hos yngre barn.

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger

direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kalydeco

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Det er vist at blandingen er stabil i én time.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kalydeco

- Kalydeco 50 mg granulat i dosepose: Virkestoff er ivakaftor. Hver dosepose inneholder 50 mg ivakaftor.
- Kalydeco 75 mg granulat i dosepose: Virkestoff er ivakaftor. Hver dosepose inneholder 75 mg ivakaftor.
- Andre innholdsstoffer er: kolloidal silisiumdioksid, krysskarmellosenatrium, hypromelloseacetatsuksinat, laktosemonohydrat (se avsnitt 2 – Kalydeco inneholder laktose), magnesiumstearat, mannitol, sukralose og natrumlaurylsulfat.

Hvordan Kalydeco ser ut og innholdet i pakningen

Kalydeco 50 mg granulat i dosepose er et hvitt til offwhite granulat

Kalydeco 75 mg granulat i dosepose er et hvitt til offwhite granulat

Granulatet leveres i doseposer.

- Pakningsstørrelse på 56 doseposer (inneholder 4 enkeltlommer med 14 doseposer per lomme)

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London W2 6BD

Storbritannia

Tlf.: +44 (0) 1923 437672

Tilvirker:

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Storbritannia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

VEDLEGG IV
GRUNNLAG FOR YTTERLIGERE ÉN FORNYELSE

Grunnlag for ytterligere én fornyelse

Basert på data som er blitt tilgjengelige siden godkjenningen av den første markedsføringstillatelsen, mener CHMP at nytte-/risikoforholdet av Kalydeco er positivt, men vurderer at sikkerhetsprofilen skal overvåkes nøye av følgende årsaker:

Det er en pågående PASS kategori 1. Den fjerde årlige analysen vil bli fullført i desember 2016 og den endelige rapporten vil bli innsendt i desember 2017. Langtidssikkerhet betraktes som et viktig element for å vurdere nytte-/risikoforholdet av legemidlet, og derfor er det påkrevet med ny fornyelse.