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 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 kapselform).

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 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.

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 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 modifiseres ut fra klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

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 en dose på 150 mg én gang daglig (pkt. 4.4 og 4.5).

Pediatrisk 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.

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).

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. skal pasientene 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). Kun begrensede data er tilgjengelige for pasienter som er bærere av *G551D-CFTR*-mutasjonen med prosent forventet FEV_1 (forsert ekspiratorisk volum utåndet i første sekund) på mindre enn 40 % (12 pasienter). Pasienter med en prosent forventet FEV_1 under 40 % ble ikke inkludert i studien av pasienter med CF og ikke-*G551D*-reguleringsmutasjoner, studie 5 (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 FEV_1 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 FEV_1 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).

<u>Effekt på leverfunksjonsprøver</u>
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.

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

<u>Nedsatt leverfunksjon</u>
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).

<u>Pasienter etter organtransplantasjon</u>
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
Ivakaftor er et substrat for CYP3A4 og CYP3A5. Legemidler som hemmer eller induserer CYP3A-aktivitet kan påvirke farmakokinetikken til ivakaftor (se pkt. 4.5). Dosen av Kalydeco må justeres ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere (se pkt. 4.2). Ivakaftoreksponeringen reduseres ved samtidig bruk av CYP3A-induktorer, noe som kan føre til nedsatt effekt av ivakaftor (se pkt. 4.5).

Ivakaftor er en svak CYP3A-hemmer og kan modifisere farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres via CYP3A-systemet. *In vitro*-studier har indikert at ivakaftor har potensiale til å hemme CYP2C9. Ivakaftor er en svak hemmer av P-glykoprotein (P-gp) og kan øke eksponeringen for legemidler som er P-gp-substrater (se pkt. 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

Interaksjonsstudier har blitt utført kun hos voksne.

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-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.

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.

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.

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.

Samtidig bruk av svake til moderate CYP3A-induktorer (f.eks. deksametason, høydose prednison) kan redusere ivakaftoreksponeringen og dermed redusere ivakaftors effekt.

Ciprofloksacin
Samtidig bruk av ciprofloksacin og ivakaftor påvirket 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. Brukes med forsiktighet og overvåking for benzodiazepinrelaterte bivirkninger ved samtidig bruk av midazolam, alprazolam, diazepam eller triazolam. Brukes med forsiktighet og nødvendig overvåking ved samtidig bruk av 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 CYP2C8-substratet rosiglitazon. Det ble ikke funnet noen signifikant påvirkning av rosiglitazoneksponeringen. Dosejustering av CYP2C8-substrater som rosiglitazon 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.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det har ikke blitt utført relevante og velkontrollerte studier av Kalydeco hos gravide kvinner. Det er utført studier av utviklingstoksisitet hos rotter og kaniner med døgndoser inntil 5 ganger human døgndose, som ikke har gitt holdepunkter for fosterskader som følge av ivakaftor (se pkt. 5.3). Da dyrestudier av reproduksjonstoksisitet ikke alltid kan forutsi human respons, bør Kalydeco kun brukes ved graviditet dersom det er helt nødvendig.

Amming
Det er ukjent om ivakaftor og/eller metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det ble vist at ivakaftor blir skilt ut i melk hos lakterende hunnrotter. Sikker bruk av Kalydeco ved amming har ikke blitt fastslått. Kalydeco bør kun brukes ved amming dersom mulig nytte oppveier mulig risiko.

Fertilitet
Ivakaftor reduserte indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved 200 mg/kg/døgn (som gir eksponeringer henholdsvis ca. 5 og 6 ganger eksponeringen hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose [MRHD] basert på summert AUC for ivakaftor og 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 ca. 3 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD basert på summert AUC for ivakaftor og metabolitter).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ivakaftor 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 (≥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 1. 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

Tabell 1. Bivirkninger hos ivakaftorbehandlede pasienter fra 2 års alder		
Organklassesystem	**Bivirkning**	**Frekvens**
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

Laboratoriefunn

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 hvert tilfelle > 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).

Pediatrisk 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 pediatriske 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 Kalydeco. 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 reguleringsmutasjoner (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 kanalgjennomstrømningsamplityde (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 uke 24 var henholdsvis -48 mmol/l [95 % KI -51, -45] og -54 mmol/l [95 % KI -62, -47]) og vedvarende (i 48 uker) reduksjoner i kloridkonsentrasjonen i svette.

I studie 5, del 1 med pasienter som hadde en ikke-*G551D*-reguleringsmutasjon 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 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
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 $FEV_1 \geq 40$ %.

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 hyperton saltvannsoppløsning var ikke tillatt.

Studie 1 evaluerte 161 pasienter som var 12 år eller eldre. 122 (75,8 %) av pasientene 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 FEV_1 63,6 % (spredning: 31,6 % til 98,2 %), og gjennomsnittlig alder var 26 år (spredning: 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 %) av pasientene hadde *F508del*-mutasjonen i det andre allelet. Ved baseline var gjennomsnittlig forventet FEV_1 84,2 % (spredning: 44,0 % til 133,8 %), og gjennomsnittlig alder var 9 år (spredning: 6 til 12 år). 8 (30,8 %) av pasientene i placebogruppen og 4 (15,4 %) av pasientene i ivakaftorgruppen hadde en forventet FEV_1 under 70 % ved baseline

Primært effektendepunkt i begge studier var gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i prosent forventet FEV_1 etter 24 ukers behandling.

Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i prosent forventet FEV_1 fra baseline til 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 FEV_1 fra baseline til 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 uke 24 i FEV_1 (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 FEV_1 raskt (dag 15) og vedvarte i 48 uker.

Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i prosent forventet FEV_1 fra baseline til 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 FEV_1 fra baseline til uke 24 hos pasienter med baseline forventet FEV_1 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

	Studie 1		**Studie 2**	
Endepunkt	**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]				
Ut uke 24	8,1 (4,7, 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Ut uke 48	8,6 (5,3, 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Relativ risiko for lungeforverring				
Ut uke 24	0,40[d]	0,0016	NA	NA
Ut 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

Tabell 2. Effekt av ivakaftor på andre effektendepunkter i studie 1 og 2				
	Studie 1		**Studie 2**	
Endepunkt	**Behandlings-forskjell[a] (95 % KI)**	***P*-verdi**	**Behandlings-forskjell[a] (95 % KI)**	***P*-verdi**
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i BMI (kg/m^2)				
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, helserelatert 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*-reguleringsmutasjoner
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*-reguleringsmutasjon 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 hyperton saltvannsoppløsning 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 $FEV_1 \geq 40$ % (gjennomsnittlig forventet FEV_1 78 % [43 % til 119 %]) ble inkludert. Sekstito 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 FEV_1 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 uke 8 i prosent forventet FEV_1 (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 behandlingsuke 8 og absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score til behandlingsuke 8) og basert på individuell mutasjon (absolutt endring i klorid i svette og i prosent forventet FEV_1 til uke 8) er vist i tabell 3. Effekt hos pasienter med *G970R*-mutasjon kunne ikke fastslås på bakgrunn av klinisk (prosent forventet FEV_1) 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 FEV_1	**BMI (kg/m^2)**	**CFQ- R respirasjonsdomene-score (poeng)**
Til uke 8	**I uke 8**	**Til 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 FEV_1 (prosentpoeng)**
	I uke 8	**I uke 8**
G1244E (5)	–55 (–75, –34)	8 (–1, 18)
G1349D (2)	–80 (–82, –79)	20 (3, 36)
G178R (5)	–53 (–65, –35)	8 (–1, 18)
G551S (2)	–68†	3†
G970R (4)	–6 (–16, –2)	3 (–1, 5)
S1251N (8)	–54 (–84, –7)	9 (–20, 21)
S1255P (2)	–78 (–82, –74)	3 (–1, 8)
S549N (6)	–74 (–93, –53)	11 (–2, 20)
S549R (4)	–61†† (–71, –54)	5 (–3, 13)
* Statistisk 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 FEV_1 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 FEV_1 fra del 2 uke 16 -5,9 % (9,4 %). For pasienter randomisert til placebo/ivakaftorbehandlingssekvensen i del 1 var det en ytterligere gjennomsnittlig (SD) endring på 3,3 % (9,3 %) i prosent forventet FEV_1 etter ytterligere 16 behandlingsuker med ivakaftor. Ved oppfølgingskontroll 4 uker etter avsluttet dosering med ivakaftor var gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV_1 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, parallellgruppestudie (fase II) av ivakaftor (150 mg hver 12. time) hos 140 pasienter med CF, som var 2 år eller eldre og homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet og hadde forventet $FEV_1 \geq 40$ %.

Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til uke 16 i prosent forventet FEV_1 (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. behandlingslengden 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 FEV_1 for begge pasientgrupper. For pasienter i placebo/ivakaftorgruppen er baseline prosent forventet FEV_1 fra studie 4, og for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen er baselineverdien fra studie 1 og 2.

Tabell 4. Effekt av ivakaftor på prosent forventet FEV_1 i studie 4

Opprinnelig studie og behandlingsgruppe	**Varighet av ivakaftorbehandling (uker)**	**Absolutt endring fra baseline i prosent forventet FEV_1 (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 FEV_1 fra baseline i studie 4 ble sammenlignet var gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV_1 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 FEV_1 sett i uke 48 i den første studien (dag 0 til uke 48) ut uke 144. Det var ingen ytterligere bedring i studie 4 (uke 48 til 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 FEV_1 73 % (spredning: 32,5 % til 105,5 %), og gjennomsnittlig alder var 31 år (spredning: 6 til 68 år). Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til uke 24 i prosent forventet FEV_1 (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 FEV_1 etter 24 uker 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 FEV_1 fra 94,0 % ved baseline til 98,4 % etter baseline. Ivakaftorgruppen viste en liten reduksjon i gjennomsnittlig FEV_1 fra 97,5 % ved baseline til 96,2 % totalt etter baseline. Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til uke 24 i prosent forventet FEV_1 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 uke 24 i prosent forventet FEV_1 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 (±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 (spredning) 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 gjennomsnittsforhold (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 røde blodceller hos mennesker.

Etter oral administrering av 150 mg hver 12. time etter et måltid i 7 dager hos friske forsøkspersoner, var gjennomsnittlig (±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 (±SD) CL/F for en 150 mg enkeltdose var 17,3 (8,4) liter/time hos friske forsøkspersoner.

Dose/tid-proporsjonalitet
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 [±SD] på 735 [331) ng/ml] men ca. dobbel ivakaftor $AUC_{0-\infty}$ (gjennomsnitt [±SD] på 16800 [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 eliminasjon 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).

Pediatrisk populasjon
Forventet ivakaftoreksponering fastslått ved hjelp av populasjonsfarmakokinetisk analyse basert på observert ivakaftorkonsentrasjon i fase II- og III-studierog 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.

Tabell 5. Gjennomsnittlig (SD) ivakaftoreksponering etter aldersgruppe			
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)	10500 (4260)
2 til 5 år (≥ 14 kg til < 25 kg)	75 mg hver 12. time	629 (296)	11300 (3820)
6 til 11 år (≥ 14 kg til < 25 kg)	75 mg hver 12. time	641 (329)	10760 (4470)
6 til 11 år (≥ 25 kg)	150 mg hver 12. time	958 (546)	15300 (7340))
12 til 17 år	150 mg hver 12. time	564 (242)	9240 (3420)
Voksne (≥ 18 år)	150 mg hver 12. time	701 (317)	10700 (4100)

Kjønn
Effekten av kjønn på ivakaftors farmakokinetikk ble vurdert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske data fra kliniske studier med ivakaftor. Kjønnsbasert dosejustering er ikke nødvendig.

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 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 blodtrykksparametere 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. 6 og 12 ganger eksponeringen hos mennesker ved terapeutisk dose. 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 maksimal anbefalt human dose basert på systemisk eksponering for ivakaftor og dets metabolitter, eksponering ble bestemt ved ikke-kompartmentbasert analyse [NCA] av plasmakonsentrasjoner for alle forsøkspersoner i studie 5). 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 mus ved den ikke-karsinogene doseringen (200 mg/kg/døgn, den høyeste undersøkte doseringen) var ca. 4 til 7 ganger høyere enn eksponeringen som ble målt hos mennesker etter ivakaftorbehandling. Ivakaftors plasmaeksponering hos rotter ved den ikke-karsinogene doseringen (50 mg/kg/døgn, den høyeste undersøkte doseringen) var ca. 17 til 31 ganger høyere enn eksponeringen som ble målt hos mennesker etter ivakaftorbehandling.

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
Krysskarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat
Kolloidal silisiumdioksid
Magnesiumstearat

Tablettfilmdrasjering
Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol (PEG 3350)
Talkum
Indigokarmin aluminumslakk (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 ºC.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:
- Blisterpakning inneholdende 56 tabletter, filmdrasjerte
- Flaske inneholdende 56 tabletter, filmdrasjerte

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

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 granulat i dosepose
Kalydeco 75 mg granulat i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

Kalydeco 75 mg granulat 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

Granulat i dosepose.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kalydeco granulat 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 foretas en nøyaktig og validert genotypingsmetode for å bekrefte en av de ovennevnte regulerings (klasse III)-mutasjonene i minst ett allel av *CFTR*-genet før behandlingsstart.

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.

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 bruken 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).

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).

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). Kun begrensede data er tilgjengelige for pasienter som er bærere av *G551D-CFTR*-mutasjonen med prosent forventet FEV_1 (forsert ekspiratorisk volum utåndet i første sekund) på mindre enn 40 % (12 pasienter). Pasienter med en prosent forventet FEV_1 under 40 % ble ikke inkludert i studien av pasienter med CF og ikke-*G551D*-reguleringsmutasjoner, studie 5 (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 FEV_1 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 FEV_1 etter 16 ukers ivakaftorbehandling sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1). Bruk av Kalydeco hos disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

<u>Effekt på leverfunksjonsprøver</u>
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.

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

<u>Nedsatt leverfunksjon</u>
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).

<u>Pasienter etter organtransplantasjon</u>
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
Ivakaftor er et substrat for CYP3A4 og CYP3A5. Legemidler som hemmer eller induserer CYP3A-aktivitet kan påvirke farmakokinetikken til ivakaftor (se pkt. 4.5). Dosen av Kalydeco må justeres ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere (se pkt. 4.2). Ivakaftoreksponeringen reduseres ved samtidig bruk av CYP3A-induktorer, noe som kan føre til nedsatt effekt av ivakaftor (se pkt. 4.5).

Ivakaftor er en svak CYP3A-hemmer og kan modifisere farmakokinetikken til legemidler som metaboliseres via CYP3A-systemet. *In vitro*-studier har indikert at ivakaftor har potensiale til å hemme CYP2C9. Ivakaftor er en svak hemmer av P-glykoprotein (P-gp) og kan øke eksponeringen for legemidler som er P-gp-substrater (se pkt. 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

Interaksjonsstudier har blitt utført kun hos voksne.

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-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.

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.

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.

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.

Samtidig bruk av svake til moderate CYP3A-induktorer (f.eks. deksametason, høydose prednison) kan redusere ivakaftoreksponeringen og dermed redusere ivakaftors effekt.

Ciprofloksacin
Samtidig bruk av ciprofloksacin og ivakaftor påvirket 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. Brukes med forsiktighet og overvåking for benzodiazepinrelaterte bivirkninger ved samtidig bruk av midazolam, alprazolam, diazepam eller triazolam. Brukes med forsiktighet og nødvendig overvåking ved samtidig bruk av 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 CYP2C8-substratet rosiglitazon. Det ble ikke funnet noen signifikant påvirkning av rosiglitazoneksponeringen. Dosejustering av CYP2C8-substrater som rosiglitazon 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.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Det har ikke blitt utført relevante og velkontrollerte studier av Kalydeco hos gravide kvinner. Det er utført studier av utviklingstoksisitet hos rotter og kaniner med døgndoser inntil 5 ganger human døgndose, som ikke har gitt holdepunkter for fosterskader som følge av ivakaftor (se pkt. 5.3). Da dyrestudier av reproduksjonstoksisitet ikke alltid kan forutsi human respons, bør Kalydeco kun brukes ved graviditet dersom det er helt nødvendig.

Amming
Det er ukjent om ivakaftor og/eller metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det ble vist at ivakaftor blir skilt ut i melk hos lakterende hunnrotter. Sikker bruk av Kalydeco ved amming har ikke blitt fastslått. Kalydeco bør kun brukes ved amming dersom mulig nytte oppveier mulig risiko.

Fertilitet
Ivakaftor reduserte indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved 200 mg/kg/døgn (som gir eksponeringer henholdsvis ca. 5 og 6 ganger eksponeringen hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose [MRHD] basert på summert AUC for ivakaftor og 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 ca. 3 ganger eksponeringen hos mennesker ved MRHD basert på summert AUC for ivakaftor og metabolitter).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ivakaftor 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

Tabell 2. Bivirkninger hos ivakaftorbehandlede pasienter fra 2 års alder		
Organklassesystem	**Bivirkning**	**Frekvens**
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

Laboratoriefunn

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 hvert tilfelle > 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).

Pediatrisk 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 pediatriske 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 Kalydeco. 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. *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 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*-reguleringsmutasjon 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 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
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 $FEV_1 \geq 40$ %.

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 hyperton saltvannsoppløsning var ikke tillatt.

Studie 1 evaluerte 161 pasienter som var 12 år eller eldre. 122 (75,8 %) av pasientene 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 FEV_1 63,6 % (spredning: 31,6 % til 98,2 %), og gjennomsnittlig alder var 26 år (spredning: 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 %) av pasientene hadde *F508del*-mutasjonen i det andre allelet. Ved baseline var gjennomsnittlig forventet FEV_1 84,2 % (spredning: 44,0 % til 133,8 %), og gjennomsnittlig alder var 9 år (spredning: 6 til 12 år). 8 (30,8 %) av pasientene i placebogruppen og 4 (15,4 %) av pasientene i ivakaftorgruppen hadde en forventet FEV_1 under 70 % ved baseline

Primært effektendepunkt i begge studier var gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i prosent forventet FEV_1 etter 24 ukers behandling.

Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i prosent forventet FEV_1 fra baseline til 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 FEV_1 fra baseline til 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 uke 24 i FEV_1 (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 FEV_1 raskt (dag 15) og vedvarte i 48 uker.

Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i prosent forventet FEV_1 fra baseline til 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 FEV_1 fra baseline til uke 24 hos pasienter med baseline forventet FEV_1 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

	Studie 1		**Studie 2**	
Endepunkt	**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]				
Ut uke 24	8,1 (4,7, 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Ut uke 48	8,6 (5,3, 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Relativ risiko for lungeforverring				
Ut uke 24	0,40[d]	0,0016	NA	NA
Ut 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/m^2)				
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

Tabell 3. Effekt av ivakaftor på andre effektendepunkter i studie 1 og 2				
	Studie 1		**Studie 2**	
Endepunkt	**Behandlings-forskjell[a] (95 % KI)**	***P*-verdi**	**Behandlings-forskjell[a] (95 % KI)**	***P*-verdi**
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, helserelatert 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*-reguleringsmutasjoner
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*-reguleringsmutasjon 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 hyperton saltvannsoppløsning 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 $FEV_1 \geq 40$ % (gjennomsnittlig forventet FEV_1 78 % [43 % til 119 %]) ble inkludert. Sekstito 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 FEV_1 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 uke 8 i prosent forventet FEV_1 (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 behandlingsuke 8 og absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score til behandlingsuke 8) og basert på individuell mutasjon (absolutt endring i klorid i svette og i prosent forventet FEV_1 til uke 8) er vist i tabell 4. Effekt hos pasienter med *G970R*-mutasjon kunne ikke fastslås på bakgrunn av klinisk (prosent forventet FEV_1) 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 FEV_1	**BMI (kg/m^2)**	**CFQ- R respirasjonsdomene-score (poeng)**
Til uke 8	**I uke 8**	**Til 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 FEV_1 (prosentpoeng)**
	I uke 8	**I uke 8**
G1244E (5)	–55 (–75, –34)	8 (–1, 18)
G1349D (2)	–80 (–82, –79)	20 (3, 36)
G178R (5)	–53 (–65, –35)	8 (–1, 18)
G551S (2)	–68†	3†
G970R (4)	–6 (–16, –2)	3 (–1, 5)
S1251N (8)	–54 (–84, –7)	9 (–20, 21)
S1255P (2)	–78 (–82, –74)	3 (–1, 8)
S549N (6)	–74 (–93, –53)	11 (–2, 20)
S549R (4)	–61†† (–71, –54)	5 (–3, 13)
* Statistisk 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 FEV_1 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 FEV_1 fra del 2 uke 16 -5,9 % (9,4 %). For pasienter randomisert til placebo/ivakaftorbehandlingssekvensen i del 1 var det en ytterligere gjennomsnittlig (SD) endring på 3,3 % (9,3 %) i prosent forventet FEV_1 etter ytterligere 16 behandlingsuker med ivakaftor. Ved oppfølgingskontroll 4 uker etter avsluttet dosering med ivakaftor var gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV_1 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, parallellgruppestudie (fase II) av ivakaftor (150 mg hver 12. time) hos 140 pasienter med CF, som var 2 år eller eldre og homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet og hadde forventet $FEV_1 \geq 40$ %.

Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til uke 16 i prosent forventet FEV_1 (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. behandlingslengden 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 FEV_1 for begge pasientgrupper. For pasienter i placebo/ivakaftorgruppen er baseline prosent forventet FEV_1 fra studie 4, og for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen er baselineverdien fra studie 1 og 2.

Tabell 5. Effekt av ivakaftor på prosent forventet FEV_1 i studie 4

Opprinnelig studie og behandlingsgruppe	**Varighet av ivakaftorbehandling (uker)**	**Absolutt endring fra baseline i prosent forventet FEV_1 (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 FEV_1 fra baseline i studie 4 ble sammenlignet var gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV_1 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 FEV_1 sett i uke 48 i den første studien (dag 0 til uke 48) ut uke 144. Det var ingen ytterligere bedring i studie 4 (uke 48 til 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 uke 24 (se pkt. 4.8). Sekundære og utredende effektendepunkter som ble evaluert var absolutte endring fra baseline til behandlingsuke 24 i klorid i svette, absolutt endring fra baseline til 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 FEV_1 (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/m^2 (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 FEV_1 fra baseline til uke 24 (utredende 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 (spredning) 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 gjennomsnittsforhold (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 røde blodceller hos mennesker.

Etter oral administrering av 150 mg hver 12. time etter et måltid i 7 dager hos friske forsøkspersoner, var gjennomsnittlig (±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 den eliminerte totaldosen, 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 (±SD) CL/F for en 150 mg enkeltdose var 17,3 (8,4) liter/time hos friske forsøkspersoner.

Dose/tid-proporsjonalitet
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 [±SD] på 735 [331) ng/ml]), men ca. dobbel ivakaftor $AUC_{0-\infty}$ (gjennomsnitt [±SD] på 16800 [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 eliminasjon 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).

Pediatrisk populasjon
Forventet ivakaftoreksponering basert på observerte ivakaftorkonsentrasjoner 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)**	**$AUC_{\tau, ss}$ (ng.time/ml)**
2 til 5 år (<14 kg)	50 mg hver 12. time	577 (317)	10500 (4260)
2 til 5 år (≥14 kg til <25 kg)	75 mg hver 12. time	629 (296)	11300 (3820)
6 til 11 år (≥14 kg til <25 kg)	75 mg hver 12. time	641 (329)	10760 (4470)
6 til 11 år (≥25 kg)	150 mg hver 12. time	958 (546)	15300 (7340)
12 til 17 år	150 mg hver 12. time	564 (242)	9240 (3420)
Voksne (≥18 år)	150 mg hver 12. time	701 (317)	10700 (4100)

Kjønn
Effekten av kjønn på ivakaftors farmakokinetikk ble vurdert ved hjelp av populasjonsfarmakokinetiske data fra kliniske studier med ivakaftor. Kjønnsbasert dosejustering er ikke nødvendig.

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 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 blodtrykksparametere 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. 6 og 12 ganger eksponeringen hos mennesker ved terapeutisk dose. 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 maksimal anbefalt human dose basert på systemisk eksponering for ivakaftor og dets metabolitter, eksponering ble bestemt ved ikke-kompartmentbasert analyse [NCA] av plasmakonsentrasjoner for alle forsøkspersoner i studie 5). 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 mus ved den ikke-karsinogene doseringen (200 mg/kg/døgn, den høyeste undersøkte doseringen) var ca. 4 til 7 ganger høyere enn eksponeringen som ble målt hos mennesker etter ivakaftorbehandling. Ivakaftors plasmaeksponering hos rotter ved den ikke-karsinogene doseringen (50 mg/kg/døgn, den høyeste undersøkte doseringen) var ca. 17 til 31 ganger høyere enn eksponeringen som ble målt hos mennesker etter ivakaftorbehandling.

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

Kolloidal silisiumdioksid
Krysskarmellosenatrium
Hypromelloseacetatsuksinat
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mannitol
Sukralose
Natriumlaurylsulfat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Når produktet er blandet, er det vist å være stabilt i én time.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 ºC.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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
EU/1/12/782/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juli 2012

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 milepel (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. forverringer), 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

Hver filmdrasjerte 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

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

BRUKSANVISNING – LES NØYE

Innta 1 tablett (150 mg) Kalydeco hver 12. time via munnen (med mindre legen din har fortalt deg noe annet). Kalydeco skal tas sammen med fettholdig mat.

For ytterligere informasjon om hvordan Kalydeco skal tas, se pakningsvedlegget.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 ºC.

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/1/12/782/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kalydeco 150 mg tabletter

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 tabletter, filmdrasjerte
ivakaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte 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

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

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 ºC.

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

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kalydeco 150 mg tabletter

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte
ivakaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg ivakaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

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 ºC.

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

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

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

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

Esken inneholder: 4 enkeltlommer med 14 doseposer per lomme

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Når du skal bruke Kalydeco 50 mg granulat i dosepose

Innta én dosepose med Kalydeco granulat via munnen hver 12. time (100 mg total daglig dose) med mindre legen din har fortalt deg noe annet.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

Når produktet er blandet, er det vist å være stabilt i én time.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 ºC.

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/1/12/782/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kalydeco 50 mg granulat

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

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

Inneholder 14 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Hvordan du skal bruke Kalydeco 50 mg granulat i dosepose

Bland hele innholdet i en dosepose med 5 ml alderstilpasset myk mat eller væske. Sørg for at blandingen inntas i sin helhet og umiddelbart.

Maten eller væsken bør holde romtemperatur eller lavere.

Når produktet er blandet, er det vist å være stabilt i én time.

Et fettholdig måltid eller mellommåltid bør inntas like før eller like etter dosering.

Innta én dosepose med Kalydeco granulat via munnen hver 12. time (100 mg total daglig dose) med mindre legen din har fortalt deg noe annet.

Ta alltid dosen som er merket for i dag – bruk alle 7 dagers doser før du begynner med en ny lomme.

For ytterligere informasjon om hvordan Kalydeco granulat i dosepose skal tas, se pakningsvedlegget.

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 ºC.

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/1/12/782/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kalydeco 50 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

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

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

Esken inneholder: 4 enkeltlommer med 14 doseposer per lomme

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Når du skal bruke Kalydeco 75 mg granulat i dosepose

Innta én dosepose med Kalydeco granulat via munnen hver 12. time (150 mg total daglig dose) med mindre legen din har fortalt deg noe annet.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

Når produktet er blandet, er det vist å være stabilt i én time.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 ºC.

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

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kalydeco 75 mg granulat

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

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

Inneholder 14 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Hvordan du skal bruke Kalydeco 75 mg granulat i dosepose

Bland hele innholdet i en dosepose med 5 ml alderstilpasset myk mat eller væske. Sørg for at blandingen inntas i sin helhet og umiddelbart.

Maten eller væsken bør holde romtemperatur eller lavere.

Når produktet er blandet, er det vist å være stabilt i én time.

Et fettholdig måltid eller mellommåltid bør inntas like før eller like etter dosering.

Innta én dosepose med Kalydeco granulat via munnen hver 12. time (150 mg total daglig dose) med mindre legen din har fortalt deg noe annet.

Ta alltid dosen som er merket for i dag – bruk alle 7 dagers doser før du begynner med en ny lomme.

For ytterligere informasjon om hvordan Kalydeco granulat i dosepose skal tas, se pakningsvedlegget.

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 ºC.

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 UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

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 reguleringsmutasjoner i *CFTR*-genet: *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* eller *S549R*.

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

Kalydeco gis alltid i kombinasjon med legemidlene du vanligvis bruker. Du må fortsette å bruke alle legemidlene dine, med mindre legen ber deg slutte med noen av dem.

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 dersom du er blitt fortalt at du har lever- eller nyresykdom, da det er mulig at legen må justere dosen av Kalydeco.

- Økte leverenzymer 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 leverenzymer tidligere.

- Forstyrrelser i øyets linse (grå stær) som ikke påvirker synet er sett hos enkelte barn som har fått 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.

Økte leverenzymer 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.

Forstyrrelser i øyets linse (grå stær) er sett hos enkelte barn behandlet med ivakaftor (se **Advarsler og forsiktighetsregler**).

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 mengden 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. Legen hjelper deg å avgjøre hva som er best for deg og barnet.

Det er ukjent om ivakaftor blir skilt ut i morsmelk. Rådfør deg med lege før du tar Kalydeco dersom du planlegger å amme.

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. Dersom du har leverproblemer er det mulig at legen må redusere dosen til 1 tablett (150 mg) daglig fordi leveren ikke fjerner ivakaftor så raskt som hos personer som ikke har moderate eller alvorlige problemer med leverfunksjonen.

Kalydeco skal inntas via munnen.

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, humus, 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 glemt 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 leverenzymer i blodet. Kontakt lege 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)
- Tette bihuler
- Rennende nese
- Øresmerter, ubehag i øret
- Øresus
- Rødhet i øret
- 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 leverenzymer 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 Utl.dato. 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 ivakaftor. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg ivakaftor.

- Andre innholdsstoffer er:
  - Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat (se avsnitt 2 – Kalydeco inneholder laktose), hypromelloseacetatsuksinat, krysskarmellosenatrium, natriumlaurylsulfat, kolloidal silisiumdioksid og magnesiumstearat.
  - Drasjering: Polyvinylalkohol, titandioksid, makrogol (PEG 3350), talkum, indigokarmin aluminiumslakk og karnaubavoks.
  - Trykkfarge: Skjellakk, svart jernoksid, 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

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

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 regulerings-mutasjoner i *CFTR*-genet: *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* eller *S549R*.

Kalydeco gis alltid i kombinasjon med legemidlene barnet ditt vanligvis bruker. Barnet må fortsette å bruke alle legemidlene sine, med mindre barnets lege ber ham/henne slutte med noen av dem.

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 dersom du er blitt fortalt at barnet ditt har lever- eller nyresykdom, da det er mulig at legen må justere dosen av Kalydeco.

- Økte leverenzymer 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 leverenzymer tidligere.

- Forstyrrelser i øyets linse (grå stær) som ikke påvirker synet er sett hos enkelte barn som har fått 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.
Økte leverenzymer 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.

Forstyrrelser i øyets linse (grå stær) er sett hos enkelte barn behandlet med ivakaftor (se **Advarsler og forsiktighetsregler**).

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, 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 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 mengden 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.

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	

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 grønnsakspure, 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, humus, 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 glemt 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 leverenzymer i blodet. Kontakt barnets lege dersom kan/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)
- Tette bihuler
- Rennende nese
- Øresmerter, ubehag i øret
- Øresus
- Rødhet i øret
- 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 leverenzymer 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 Utl.dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Når produktet er blandet, er det vist å være stabilt 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

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

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.