

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 167,2 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kalydeco tabletter är indicerade för behandlingen av patienter med cystisk fibros (CF) i åldern 6 år och äldre som väger 25 kg eller mer och som har en av följande regleringsmutationer (klass III) i *CFTR*-genen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R* (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Kalydeco tabletter är också indicerade för behandling av patienter med cystisk fibros (CF) i åldern 18 år och äldre som har en *R117H*-mutation i *CFTR*-genen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Kalydeco tabletter är också avsett för en kombinationsregim med tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tabletter för behandling av patienter med cystisk fibros (CF) i åldern 12 år och äldre som är homozygota för *F508del*-mutationen eller är heterozygota för *F508del*-mutationen och har en av följande mutationer i *CFTR*-genen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* och *3849+10kbC→T*.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Kalydeco monoterapi

Rekommenderad dos för vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre som väger 25 kg eller mer är en Kalydeco tablett 150 mg som tas oralt var tolfte timme (300 mg total daglig dos) tillsammans med mat som innehåller fett (se administrerings sätt).

Kalydeco i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor

Rekommenderad dos för vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre är en tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tablett som tas på morgonen och en Kalydeco 150 mg tablett som tas på kvällen, med ungefär 12 timmar emellan tillsammans med mat som innehåller fett (se administrerings sätt).

Glömd dos

Om en dos glöms inom 6 timmar sedan den normalt skulle ha tagits, ska patienten informeras att ta den glömda dosen så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om mer än 6 timmar har förflutit sedan den vanliga tas, ska patienten informeras att vänta till nästa planerade dos.

Patienter som får Kalydeco i kombination med tezakaftor/ivakaftor ska informeras om att inte ta mer än en dos av vardera tablett samtidigt.

Samtidig användning av CYP3A-hämmare

Kalydeco som monoterapi

Vid samtidig administrering med starka CYP3A-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin och klaritromycin) ska dosen av Kalydeco sänkas till 150 mg två gånger per vecka (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Vid samtidig administrering med måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. flukonazol och erytromycin) ska dosen av Kalydeco sänkas till 150 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Kalydeco i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor

Vid samtidig administrering med starka CYP3A-hämmare ska kvälldosen av Kalydeco inte ges (se avsnitt 4.4 och 4.5). En tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg ska tas två gånger per vecka, cirka 3 till 4 dagar emellan.

Vid samtidig administrering med måttliga CYP3A-hämmare ska dosen med Kalydeco och tezakaftor/ivakaftor justeras enligt rekommendationerna i tabell 1 (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Tabell 1: Doseringsrekommendationer för samtidig användning med måttliga CYP3A-hämmare				
	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4*
Morgondos				
Tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tablett	✓	-	✓	-
Ivakaftor 150 mg tablett	-	✓	-	✓
Kvälldos				
Ivakaftor 150 mg tablett	-	-	-	-
*Fortsatt dosering med tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg eller ivakaftor 150 mg tabletter på olika dagar.				

Särskilda populationer

Äldre

Det finns mycket begränsade data tillgängliga för äldre patienter som behandlas med ivakaftor (administrerat som monoterapi eller i kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor). Ingen dosjustering anses vara nödvändig såvida inte måttligt nedsatt leverfunktion föreligger. Försiktighet

rekommenderas för patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). Till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) ska dosen reduceras (se tabell 2). Det finns ingen erfarenhet av att använda Kalydeco monoterapi eller i kombination med tezakaftor/ivakaftor till patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Dess användning rekommenderas därför inte såvida inte nyttan uppväger riskerna (se tabell 2 och avsnitt 4.4 och 5.2).

Tabell 2: Doseringsrekommendationer för patienter med nedsatt leverfunktion för Kalydeco monoterapi och i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor

	Kalydeco monoterapi	Kalydeco i kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor
Lindrig (Child-Pugh klass A)	Ingen dosjustering	Ingen dosjustering
Måttlig (Child-Pugh klass B)	En tablett ivakaftor 150 mg en gång dagligen	En tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen
Svår (Child-Pugh klass C)	Startdos: en tablett ivakaftor 150 mg varannan dag. Doseringsintervallen ska modifieras enligt kliniskt svar och tolerabilitet	Startdos: en tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen. Doseringsintervallen ska modifieras enligt kliniskt svar och tolerabilitet

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för Kalydeco monoterapi för barn under 2 år med en regleringsmutation (klass III) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

En lämplig dos för barn under 6 års ålder som väger under 25 kg kan inte uppnås med Kalydeco tabletter.

Effekten av Kalydeco monoterapi hos patienter yngre än 18 år med en *R117H*-mutation i *CFTR*-genen har inte fastställts. Tillgängliga data beskrivs i avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1, men ingen rekommendation om dosering kan ges.

Säkerhet och effekt för Kalydeco i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor för barn i åldern under 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning. Patienterna ska instrueras att svälja tablettorna hela. Tablettorna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs ner.

Kalydeco tabletter ska tas tillsammans med mat som innehåller fett.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Endast CF-patienter som hade en *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *G970R*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*-, *S549R*- (klass III) eller *R117H*-mutation i minst en allel av *CFTR*-genen inkluderades i studie 1, 2, 5 och 6 (se avsnitt 5.1).

I studie 5 inkluderades fyra patienter med *G970R*-mutationen. Hos tre av fyra patienter var förändringen i svettkloridtestet <5 mmol/l och denna grupp visade inte någon kliniskt relevant förbättring av FEV₁ efter 8 veckors behandling. Klinisk effekt hos patienter med *G970R*-mutationen i *CFTR*-genen kunde inte fastställas (se avsnitt 5.1).

Effektresultat från en fas 2-studie på CF-patienter som var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen visade ingen statistiskt signifikant skillnad i FEV₁ under 16 veckors behandling med ivakaftor jämfört med placebo (se avsnitt 5.1). Därför rekommenderas inte användningen av Kalydeco monoterapi för dessa patienter.

Effekt har inte visats hos patienter i åldern 6 till 11 år med CF som har en *R117H*-mutation, eftersom endast två ungdomar rekryterades i studie 6 (se avsnitt 5.1).

Mindre bevis på en positiv effekt av ivakaftor har visats för patienter med en *R117H-7T*-mutation i samband med mindre svår sjukdom (se avsnitt 5.1). När det är möjligt ska den fas av poly-T-variant som identifierats med *R117H*-mutationen bestämmas, eftersom detta kan vara informativt vid övervägande av behandling av patienter med en *R117H*-mutation (se avsnitt 4.2).

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

Effekt på leverfunktionstester

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

Nedsatt leverfunktion

Användning av ivakaftor, antingen som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor, rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion såvida inte nyttan väntas uppväga riskerna (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas under behandling med ivakaftor, antingen som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor, till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter efter organtransplantation

Ivakaftor, antingen som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor, har inte undersökts för CF-patienter som har genomgått organtransplantation. Därför rekommenderas inte användning på transplanterade patienter. Se avsnitt 4.5 för interaktioner med ciklosporin eller takrolimus.

Läkemedelsinteraktioner

CYP3A-inducerare

Exponeringen för ivakaftor kan reduceras av samtidig användning av CYP3A-inducerare, vilket eventuellt leder till att effekten av ivakaftor går förlorad. Samtidig administrering av Kalydeco (monoterapi eller i kombination med tezakaftor/ivakaftor) med starka CYP3A-inducerare rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

CYP3A-hämmare

Dosen av Kalydeco (monoterapi eller i kombination med tezakaftor/ivakaftor) måste justeras vid samtidig användning av starka och måttliga hämmare av CYP3A (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Katarakter

Fall av icke medfödda linsgrumlingar utan påverkan på synen har rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med ivakaftor, antingen som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor. Även om det i vissa fall fanns andra riskfaktorer (såsom användning av kortikosteroider och exponering för strålning) kan en möjlig risk i samband med behandling inte uteslutas. Oftalmologiska undersökningar före och under behandling rekommenderas hos pediatrika patienter som påbörjar behandling med ivakaftor, antingen som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor (se avsnitt 5.3).

Laktos

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

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ivakaftor är ett substrat för CYP3A4 och CYP3A5. Det är en svag hämmare av CYP3A och P-gp och en potentiell hämmare av CYP2C9. Studier *in vitro* visade att ivakaftor inte är ett substrat för OATP1B1, OATP1B3 eller P-gp. Det är inte känt om ivakaftor och/eller dess metaboliter är BCRP-substrat.

Läkemedel som påverkar farmakokinetiken för ivakaftor:

CYP3A-inducerare

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

Dosjustering rekommenderas inte när Kalydeco (som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor) används samtidigt som måttliga eller svaga CYP3A-inducerare.

CYP3A-hämmare

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

Samtidig administrering med flukonazol, en måttlig hämmare av CYP3A, ökade ivakaftor-exponeringen 3-faldigt och ökade MI-exponeringen i mindre utsträckning än ivakaftor-exponeringen. En reduktion av Kalydeco-dosen (som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor) rekommenderas för patienter som samtidigt tar måttliga CYP3A-hämmare, t.ex. flukonazol och erytromycin (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

Ciprofloxacin

Samtidig administrering av ciprofloxacin och ivakaftor påverkade inte exponeringen för ivakaftor. Ingen dosjustering krävs när Kalydeco (som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor) administreras samtidigt med ciprofloxacin.

Läkemedel som påverkas av ivakaftor:

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

CYP2C9-substrat

Ivakaftor kan hämma CYP2C9. Övervakning av INR (international normalised ratio) rekommenderas därför under samtidig administrering av warfarin och Kalydeco (som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor). Andra läkemedel för vilka exponeringen kan öka omfattar glimepirid och glipizid. Dessa läkemedel ska användas med försiktighet.

Digoxin- och andra P-gp-substrat

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

CYP3A-substrat

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

P-piller

Ivakaftor (som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor) har studerats tillsammans med ett p-piller med östrogen/progesteron men man kunde inte se någon signifikant effekt på exponeringarna av p-pillret. Därför behövs ingen dosjustering av p-piller.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av ivakaftor hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska

effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Kalydeco under graviditet.

Amning

Det är okänt om ivakaftor och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att ivakaftor utsöndras i mjölk från lakterande honråttor. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan därför inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Kalydeco efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter i åldern 6 år och äldre som fick ivakaftor i de sammanslagna placebokontrollerade fas 3-studierna under 48 veckor vilka förekom i en frekvens på minst 3 % och var upp till 9 % högre än i placeboarmen var huvudvärk (23,9 %), orofaryngeal smärta (22,0 %), övre luftvägsinfektion (22,0 %), nästäppa (20,2 %), buksmärta (15,6 %), nasofaryngit (14,7 %), diarré (12,8 %), yrsel (9,2 %), utslag (12,8 %) och bakterier i upphostningar (12,8 %). Transaminasförhöjningar förekom hos 12,8 % av ivakaftor-behandlade patienter mot 11,5 % av placebobehandlade patienter.

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

Allvarliga biverkningar hos patienter som fick ivakaftor omfattade buksmärta och transaminasförhöjningar (se avsnitt 4.4).

Lista i tabellform över biverkningar

Tabell 3 visar biverkningar som observerades med ivakaftor monoterapi i kliniska prövningar (placebokontrollerade och okontrollerade studier) i vilka längden på exponeringen för ivakaftor varierade från 16 veckor till 144 veckor. Ytterligare biverkningar som observerades med ivakaftor i kombination med tezakaftor/ivakaftor anges också i tabell 3. Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3. Biverkningar hos patienter som behandlades med ivakaftor monoterapi eller i kombination med tezakaftor		
Organsystem	Läkemedelsbiverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	mycket vanliga
	Nasofaryngit	mycket vanliga
	Rinit	vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	mycket vanliga
	Yrsel	mycket vanliga
Öron och balansorgan	Öronvärk	vanliga
	Öronbesvär	vanliga
	Tinnitus	vanliga
	Hyperemi i trumhinnan	vanliga
	Vestibulära besvär	vanliga
	Täppta öron	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Orofaryngeal smärta	mycket vanliga
	Nästäppa	mycket vanliga
	Täppta bihålor	vanliga
	Svalgrodnad	vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta	mycket vanliga
	Diarré	mycket vanliga
	Illamående*	vanliga
Lever och gallvägar	Transaminasförhöjningar	mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag	mycket vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstkörtelsvullnad	vanliga
	Bröstkörtelinflammation	mindre vanliga
	Gynekomasti	mindre vanliga
	Bröstvårtsbesvär	mindre vanliga
	Smärta i bröstvårtan	mindre vanliga
Undersökningar	Bakterier i upphostningar	mycket vanliga

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

Beskrivning av selekterade biverkningar

Lever och gallvägar

Transaminasförhöjningar

Under de 48 veckor långa placebokontrollerade studierna 1 och 2 av ivakaftor monoterapi på patienter i åldern 6 år och äldre var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN 3,7 %, 3,7 % respektive 8,3 % hos ivakaftor-behandlade patienter och 1,0 %, 1,9 % respektive 8,7 % hos patienter som fått placebo. Två patienter, en som fick placebo och en som fick ivakaftor avbröt behandlingen permanent på grund av förhöjda transaminaser, var och en > 8 x ULN. Inga ivakaftor-behandlade patienter fick någon transaminasförhöjning > 3 x ULN i samband med förhöjt totalt bilirubin > 1,5 x ULN. Hos ivakaftor-behandlade patienter avtog de flesta transaminasförhöjningarna upp till 5 x ULN utan något behandlingsavbrott. Ivakaftor-dosering avbröts för de flesta patienterna med transaminasförhöjningar > 5 x ULN. I samtliga fall där dosering avbröts på grund av förhöjda transaminaser och därefter återupptogs kunde ivakaftor-doseringen återupptas med framgång (se avsnitt 4.4).

Under placebokontrollerade studier i fas 3 (upp till 24 veckor) på ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor var förekomsten av maximala transaminaser (ALAT eller ASAT) >8, >5 eller >3 x ULN likvärdiga mellan tezakaftor/ivakaftor i kombination med ivakaftor och placebobehandlade patienter; 0,2 %, 1,0 % och 3,4 % vid tezakaftor/ivakaftor i kombination med ivakaftorbehandlade patienter, och 0,4 %, 1,0 % och 3,4 % hos placebobehandlade patienter. En patient (0,2 %) på behandling och 2 patienter (0,4 %) på placebo avbröt behandlingen permanent till

följd av förhöjda transaminaser. Ingen patient som behandlades med tezakaftor/ivakaftor avbröt behandlingen till följd av förhöjda transaminaser.

Pediatrisk population

Säkerhetsdata för ivakaftor monoterapi utvärderades hos 34 patienter mellan 2 och upp till 6 år, 61 patienter mellan 6 och upp till 12 år och 94 patienter mellan 12 och upp till 18 år. Säkerhetsdata för ivakaftor i kombination med tezakaftor/ivakaftor förhöjdes hos 98 patienter mellan 12 och 18 års ålder.

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

Under den öppna 24 veckor långa kliniska fas 3-studien på ivakaftor monoterapi av 34 patienter i åldern 2 till <6 år (studie 7) var incidensen för patienter med transaminasförhöjningar (ALAT eller ASAT) >3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) 14,7 % (5/34). Alla 5 patienter hade maximala nivåer av ALAT eller ASAT >8 gånger ULN, som återgick till nivåer vid studiens början efter avbruten dosering med ivakaftor-granulat. Ivakaftor utsattes permanent hos en patient. Hos barn i åldern 6 upp till 12 år var incidensen för patienter med transaminasförhöjningar (ALAT eller ASAT) > 3 x ULN 15,0 % (6/40) hos ivakaftor-behandlade patienter och 14,6 % (6/41) hos patienter som fick placebo. En enda ivakaftor-behandlad patient (2,5 %) i detta åldersintervall fick en förhöjning av ALAT och ASAT på > 8 x ULN. De största förhöjningarna i leverfunktionstester (ALAT eller ASAT) var i allmänhet större hos barn än hos äldre patienter. I nästan samtliga fall där doseringen avbröts på grund av förhöjda transaminaser och därefter återupptogs kunde doseringen av ivakaftor återupptas med framgång (se avsnitt 4.4). Fall som tydde på positiv återinsättning observerades.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Ivakaftor är en förstärkare av CFTR-proteinet, dvs. ivakaftor *in vitro* ökar CFTR-kanalregleringen för att förbättra kloridtransporten vid specificerade regleringsmutationer (såsom anges i avsnitt 4.1) med minskad sannolikhet för öppen kanal jämfört med normalt CFTR. Ivakaftor ökade också sannolikheten för öppen kanal hos R117H-CFTR, som både har låg sannolikhet för öppen kanal (grind) och minskad strömamplitud (konduktans) i kanalen.

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

Farmakodynamisk effekt

Ivakaftor som monoterapi

I studie 1 och 2 på patienter med *G551D*-mutation i en allel i *CFTR*-genen ledde ivakaftor till snabb (15 dagar), avsevärd (medelförändringen i svettklorid från utgångsvärdet till och med vecka 24 var -48 mmol/l [95 % KI $-51, -45$] respektive -54 mmol/l [95 % KI $-62, -47$]), och bevarade (till och med 48 veckor) reduktionerna av svettkloridkoncentration.

I studie 5, del 1 på patienter som hade en icke-*G551D*-mutation i *CFTR*-genen ledde behandling med ivakaftor till en snabb (15 dagar) och avsevärd genomsnittlig förändring från utgångsvärdet för svettklorid på -49 mmol/l (95 % KI $-57; -41$) efter 8 veckors behandling. Hos patienter med *G970R*-*CFTR*-mutationen var medelvärdet (SD) för absolut förändring av svettklorid vid vecka 8 $-6,25$ (6,55) mmol/l. Liknande resultat som i del 1 sågs i del 2 av studien. Vid uppföljningsbesöket vid 4 veckor (4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor avslutats) tenderade de genomsnittliga svettkloridvärdena för varje grupp att nå nivåerna före behandling.

I studie 6 på patienter i åldern 6 år eller äldre med CF som hade en *R117H*-mutation i *CFTR*-genen var behandlingsskillnaden i genomsnittlig förändring i svettkloridvärden från studiestart till och med vecka 24 -24 mmol/l (95 % KI $-28, -20$).

Ivakaftor i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor

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

Hos patienter som var heterozygota för *F508del*-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående *CFTR*-aktivitet var behandlingsskillnaden i genomsnittlig absolut förändring från baslinjen i svettklorid under vecka 8, $-9,5$ mmol/l (95 % KI: $-11,7, -7,3$) mellan ivakaftor i kombination med tezakaftor/ivakaftor och placebo, och $-4,5$ mmol/l (95 % KI: $-6,7, -2,3$) mellan ivakaftor och placebo.

Klinisk effekt och säkerhet

Kalydeco som monoterapi

Studie 1 och 2: studier hos patienter med CF med G551D-mutationer

Effekten av Kalydeco har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier i fas 3 på kliniskt stabila CF-patienter som hade *G551D*-mutationen i *CFTR*-genen i minst 1 allel och en predikterad $FEV_1 \geq 40$ %.

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

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

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

Det primära effektmåttet i båda studierna var den genomsnittliga absoluta förändringen från utgångsvärdet i procent predikerad FEV₁ under 24 veckors behandling.

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikerad FEV₁ från studiens början till och med vecka 24 var 10,6 procentenheter (8,6; 12,6) i studie 1 och 12,5 procentenheter (6,6; 18,3) i studie 2.

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga relativa förändringen (95 % KI) i procent predikerad FEV₁ från studiens början till och med vecka 24 var 17,1 % (13,9; 20,2) i studie 1 och 15,8 % (8,4; 23,2) i studie 2. Den genomsnittliga förändringen från studiens början till och med vecka 24 i FEV₁ (liter) var 0,37 liter i ivakaftor-gruppen och 0,01 liter i placebogruppen i studie 1, och 0,30 liter i ivakaftor-gruppen och 0,07 liter i placebogruppen i studie 2. I båda studierna skedde debuten av förbättringar i FEV₁ snabbt (dag 15) och höll i sig under 48 veckor.

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikerad FEV₁ från studiens början till och med vecka 24 för patienter i åldern 12 till 17 år i studie 1 var 11,9 procentenheter (5,9; 17,9). Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikerad FEV₁ från studiens början till och med vecka 24 för patienter med en vid studiens början predikerad FEV₁ på mer än 90 % i studie 2 var 6,9 procentenheter (-3,8; 17,6).

Resultaten för de kliniskt relevanta sekundära effektmåtten visas i tabell 4.

Tabell 4. Effekt av ivakaftor på andra effektmått i studie 1 och 2				
	Studie 1		Studie 2	
Effektmått	Behandlingsdifferens^a (95 % KI)	P-värde	Behandlingsdifferens^a (95 % KI)	P-värde
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början i CFQ-R^b respiratorisk domän (poäng)^c				
Till och med vecka 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Till och med vecka 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativ risk för lungexacerbation				
Till och med vecka 24	0,40 ^d	0,0016	Ej relevant	Ej relevant
Till och med vecka 48	0,46 ^d	0,0012	Ej relevant	Ej relevant
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början av kroppsvikt (kg)				
Vid vecka 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Vid vecka 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början av BMI (kg/m²)				
Vid vecka 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Vid vecka 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003

Tabell 4. Effekt av ivakaftor på andra effektmått i studie 1 och 2				
	Studie 1		Studie 2	
Effektmått	Behandlingsdifferens^a (95 % KI)	P-värde	Behandlingsdifferens^a (95 % KI)	P-värde
Genomsnittlig förändring från studiens början av z-värde				
Vikt för åldern, z-värde vid vecka 48 ^c	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI för åldern, z-värde vid vecka 48 ^c	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001
KI: konfidensintervall; Ej relevant: ej analyserat på grund av låg incidens av händelser				
^a Behandlingsdifferens = effekt av ivakaftor – effekt av placebo				
^b CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised är ett sjukdomsspecifikt, hälsorelaterat mätverktyg för livskvalitet vid CF.				
^c Data för studie 1 sammanställdes från CFQ-R för vuxna/ungdomar och CFQ-R för barn i åldern 12 till 13 år. Data för studie 2 erhöles från CFQ-R för barn i åldern 6 till 11 år.				
^d Riskkvot för tid fram till första lungexacerbation				
^e För patienter under 20 år (CDC-tillväxttabeller)				

Studie 5: studie på patienter med CF med icke-G551D-mutationer

Studie 5 var en tvådelad, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad överkorsningsstudie i fas 3 (del 1), följt av en 16-veckors öppen förlängningsperiod (del 2) för att utvärdera effekt och säkerhet för ivakaftor hos patienter med CF i åldern 6 år och äldre som hade en icke-G551D-mutation i *CFTR*-genen (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* eller *G1349D*).

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

Trettionio patienter (genomsnittlig ålder 23 år) med utgångsvärde för predikterad FEV₁ ≥ 40 % (genomsnittlig predikterad FEV₁ 78 % [spridning: 43 % till 119 %]) rekryterades. Sextiotvå procent (24/39) av dem hade *F508del-CFTR*-mutationen i den andra allelen. Totalt 36 patienter fortsatte i del 2 (18 per behandlingssekvens).

I del 1 av studie 5 var genomsnittlig procentuell predikterad FEV₁ vid studiestart hos placebobehandlade patienter 79,3 %, medan detta värde var 76,4 % hos ivakaftor-behandlade patienter. Det genomsnittliga totala värdet efter studiestart var 76,0 % respektive 83,7 %. Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 8 av procentuell predikterad FEV₁ (primärt effektmått) var 7,5 % under ivakaftor-perioden och -3,2 % under placeboperioden. Den observerade behandlingsdifferensen (95 % KI) mellan ivakaftor och placebo var 10,7 % (7,3; 14,1) (*P*<0,0001).

Effekten av ivakaftor hos den totala populationen i studie 5 (inklusive de sekundära effektmåtten absolut förändring av BMI vid 8 veckors behandling och absolut förändring av poängen i den respiratoriska domänen CFQ-R till och med 8 veckors behandling) och efter individuell mutation (absolut förändring av svettklorid och procentuell predikterad FEV₁ vid vecka 8) visas i tabell 5. Baserat på kliniska (procentuell predikterad FEV₁) och farmakodynamiska (svettklorid) svar på ivakaftor kunde effekten hos patienter med *G970R*-mutationen inte fastställas.

Tabell 5. Effekt av ivakaftor med avseende på effektvariabler i den totala populationen och på specifika *CFTR*-mutationer

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

Patienter grupperade efter mutationstyp (n)

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

Mutation (n)	Absolut förändring av svettkorid (mmol/l)	Absolut förändring av procentuell predikterad FEV ₁ (procentenheter)
	Vid vecka 8	Vid vecka 8
<i>G1244E</i> (5)	55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71; -54)	5 (-3; 13)

* Statistisk analys gjordes inte på grund av litet antal individuella mutationer.

† Visar resultat från den enda patienten med *G551S*-mutation med data vid tidpunkten 8 veckor.

†† n=3 för analysen av absolut förändring av svettklorid.

I del 2 av studie 5 var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen i procentuell predikterad FEV₁ efter 16 veckor (patienter som randomiserades till behandlingssekvensen ivakaftor/placebo i del 1) med kontinuerlig ivakaftor-behandling 10,4 % (13,2 %). Vid uppföljningsbesöket 4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor hade avslutats var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen i procentuell predikterad FEV₁ från del 2 vecka 16 -5,9 % (9,4 %). Hos patienter som randomiserades till behandlingssekvensen placebo/ivakaftor i del 1 förekom ytterligare en genomsnittlig (SD) förändring på 3,3 % (9,3 %) av procentuell predikterad FEV₁ efter ytterligare 16 veckors behandling med ivakaftor. Vid uppföljningsbesöket 4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor hade avslutats var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV₁ från del 2 vecka 16 -7,4 % (5,5 %).

Studie 3: studie på CF-patienter med F508del-mutationen i CFTR-genen

Studie 3 (del A) var en 16 veckor lång, 4:1-randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie i fas 2 av ivakaftor (150 mg var tolfte timme) på 140 CF-patienter som var 12 år och äldre och var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen och hade en predikterad FEV₁ ≥ 40 %.

Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiens början till och med vecka 16 i procent predikterad FEV₁ (primärt effektmått) var 1,5 procentenheter i ivakaftor-gruppen och -0,2 procentenheter i placebogrupper. Den beräknade behandlingsdifferensen för ivakaftor jämfört med placebo var 1,7 procentenheter (95 % KI: -0,6; 4,1); denna differens var inte statistiskt signifikant ($P = 0,15$).

Studie 4: öppen förlängningsstudie

I studie 4 fick patienter som fullföljde behandling med placebo i studie 1 och 2 byta till ivakaftor, medan patienter med ivakaftor fortsatte att få det i minst 96 veckor, dvs. behandlingens längden med ivakaftor var minst 96 veckor för patienter i placebo/ivakaftor-gruppen och minst 144 veckor för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen.

Etthundrafyrtiofyra (144) patienter från studie 1 överfördes till studie 4: 67 i placebo/ivakaftor-gruppen och 77 i ivakaftor/ivakaftor-gruppen. Fyrtioåtta (48) patienter från studie 2 överfördes till studie 4: 22 i placebo/ivakaftor-gruppen och 26 i ivakaftor/ivakaftor-gruppen.

Tabell 6 visar resultaten för den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV₁ för båda patientgrupperna. För patienter i placebo/ivakaftor-gruppen är procentuell predikterad FEV₁ vid studiestart densamma som i studie 4, medan för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen är värdet vid studiestart detsamma som i studie 1 och 2.

Tabell 6. Effekt av ivakaftor på procentuell predikterad FEV₁ i studie 4			
Ursprunglig studie och behandlingsgrupp	Duration av ivakaftor-behandling (veckor)	Absolut förändring från utgångsvärdet av procentuell predikterad FEV₁ (procentenheter)	
		n	Medelvärde (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 skedde under blind, kontrollerad, 48-veckors fas 3-studie.
† Förändring från tidigare studies utgångsvärde efter 48 veckors placebobehandling.

När den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV₁ jämförs med utgångsvärdet i studie 4 för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen (n=72) som överfördes från studie 1 var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV₁ 0,0 % (9,05), medan denna siffra för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen (n=25) som överfördes från studie 2 var 0,6 % (9,1). Detta visar att patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen behöll den förbättring som sågs i vecka 48 i den första studien (dag 0 till och med vecka 48) av procentuell predikterad FEV₁ till och med vecka 144. Det var inga ytterligare förbättringar i studie 4 (vecka 48 till och med vecka 144).

För patienter i placebo/ivakaftor-gruppen från studie 1 var den årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer högre i den första studien när patienterna fick placebo (1,34 händelser/år) än under den följande studie 4 när patienterna överfördes till ivakaftor (0,48 händelser/år dag 1 till vecka 48, och 0,67 händelser/år vecka 48 till 96). För patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen från studie 1 var den årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer 0,57 händelser/år dag 1 till vecka 48 när patienterna fick ivakaftor. När de överfördes till studie 4 var den årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer 0,91 händelser/år dag 1 till vecka 48 och 0,77 händelser/år vecka 48 till 96.

För patienter som överfördes från studie 2 var antalet händelser generellt lågt.

Studie 6: studie av patienter med CF med en R117H-mutation i CFTR-genen

Studie 6 utvärderade 69 patienter i åldern 6 år eller äldre, 53 (76,8 %) patienter hade F508del-mutationen i den andra allelen. Den bekräftade R117H-poly-T-varianten var 5T hos

38 patienter och 7T hos 16 patienter. Vid studiestart var den genomsnittliga predikterade FEV₁ 73 % (spridning: 32,5 % till 105,5 %) och den genomsnittliga åldern var 31 år (spridning: 6 till 68 år). Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 24 av procentuell predikterad FEV₁ (primärt effektmått) var 2,57 procentenheter i ivakaftor-gruppen och 0,46 procentenheter i placebogruppen. Den uppskattade behandlingsskillnaden för ivakaftor jämfört med placebo var 2,1 procentenheter (95 % KI -1,1; 5,4).

En förplanerad subgruppsanalys genomfördes på patienter som var 18 år och äldre (26 patienter som fick placebo och 24 patienter som fick ivakaftor). Behandling med ivakaftor resulterade i en genomsnittlig absolut förändring av procentuell predikterad FEV₁ till och med vecka 24 på 4,5 procentenheter i ivakaftor-gruppen mot -0,46 procentenheter i placebogruppen. Den uppskattade behandlingsskillnaden för ivakaftor jämfört med placebo var 5,0 procentenheter (95 % KI 1,1; 8,8).

I en subgruppsanalys på patienter i åldern 6 till 11 år (8 patienter som fick placebo och 9 patienter som fick ivakaftor) visade placebogruppen en förbättring i genomsnittlig predikterad FEV₁, från 94,0 % vid studiestart till 98,4 % efter studiestart; ivakaftor-gruppen visade en svag minskning i genomsnittlig FEV₁ från 97,5 % vid studiestart till 96,2 % totalt efter studiestart. Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 24 av procentuell predikterad FEV₁ var -2,8 procentenheter i ivakaftor-gruppen och 3,5 procentenheter i placebogruppen. Behandlingsskillnaden för ivakaftor jämfört med placebo var -6,3 procentenheter (95 % KI -12,0; -0,7). Ingen statistisk analys genomfördes på försökspersoner i åldern 12 till 17 år, eftersom endast två patienter rekryterades i denna studie.

I en subgruppsanalys på patienter med en bekräftad genetisk *R117H-5T*-variant var skillnaden i den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 24 i procent predikterad FEV₁ mellan ivakaftor och placebo 5,3 % (95 % KI 1,3; 9,3). Hos patienter med en bekräftad genetisk *R117H-7T*-variant var behandlingsskillnaden mellan ivakaftor och placebo 0,2 % (95 % KI -8,1; 8,5).

Sekundära effektvariabler omfattade absolut förändring från studiestart av svettkloridvärdet till och med 24 veckors behandling, absolut förändring från studiestart av BMI vid 24 veckors behandling, absolut förändring av poängen i den respiratoriska domänen CFQ-R till och med 24 veckors behandling och tid till den första pulmonella exacerbationen. Inga behandlingsskillnader för ivakaftor jämfört med placebo observerades, utom för den respiratoriska domänen CFQ-R (behandlingsskillnaden till och med 24 veckors behandling med ivakaftor mot placebo var 8,4 [2,2; 14,6] poäng) och för den genomsnittliga förändringen från studiestart av svettkloridvärdet (se Farmakodynamisk effekt).

Kalydeco i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor

Effekten och säkerheten av Kalydeco i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor hos patienter med CF bedömdes i två kliniska studier: en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor på 504 patienter i åldern 12 år och äldre som var homozygota för *F508del*-mutationen; och en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad och ivakaftorkontrollerad överkorsningsstudie på 2 perioder och 3 behandlingar under 8 veckor på 244 patienter i åldern 12 år och äldre som var heterozygota för *F508del*-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående *CFTR*-aktivitet. En öppen övergångsstudie under 96 veckor pågår för att utvärdera säkerhet och effekt på lång sikt för kombinationsregim hos båda patientpopulationerna. Se produktresumén för tezakaftor/ivakaftor för ytterligare data.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Kalydeco för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för cystisk fibros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Efter oral administrering av en engångsdos på 150 mg till friska försökspersoner som ätit, var genomsnitt (\pm SD) för AUC och C_{\max} 10 600 (5 260) ng*timme/ml respektive 768 (233) ng/ml. Efter varje 12-timmarsdosering nåddes steady state-plasmakoncentrationer av ivakaftor vid dag 3 till 5, med en ackumuleringskvot som varierade mellan 2,2 och 2,9.

Absorption

Efter flera orala dosadministreringar av ivakaftor ökade exponeringen av ivakaftor generellt med dosering från 25 mg var tolfte timme till 450 mg var tolfte timme. Exponeringen av ivakaftor ökade ungefär 2,5- till 4-faldigt när det gavs med mat som innehåller fett. AUC för ivakaftor som ges i kombination med tezakaftor ökar ungefär 3-faldigt när det ges med mat som innehåller fett. Ivakaftor, som administreras som monoterapi eller i kombination med tezakaftor, ska administreras tillsammans med mat som innehåller fett. Medianen (intervallet) för t_{\max} är cirka 4,0 (3,0; 6,0) timmar när patienten har ätit.

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

Distribution

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

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

Efter oral administrering av ivakaftor 150 mg var 12:e timme i kombination med tezakaftor 100 mg en gång dagligen efter måltid till patienter med CF var genomsnittet (\pm SD) för uppenbar distributionsvolym av ivakaftor 206 (82,9) l.

Metabolism

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

Effekten av den potentiellt minskade CYP3A4-aktiviteten hos patienter som bär på CYP3A4*22-varianten på ivakaftorexponeringen är inte känd.

Eliminering

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

Efter oral administrering av ivakaftor 150 mg var 12:e timme i kombination med tezakaftor 100 mg en gång dagligen efter måltid till patienter med CF var genomsnittet (\pm SD) för uppenbar clearance av ivakaftor 15,7 (6,38) l/h. Efter steady state-dosering av ivakaftor i kombination med tezakaftor till CF-patienter var genomsnittlig (SD) slutlig halveringstid ungefär 9,3 (1,7) timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Nedsatt leverfunktion

Efter en engångsdos på 150 mg ivakaftor hade vuxna patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7 till 9) likartad ivakaftor- C_{\max} (genomsnitt [\pm SD] på 735 [331] ng/ml), men en cirka tvåfaldig ökning av ivakaftor- $AUC_{0-\infty}$ (genomsnitt [\pm SD] på 16 800 [6 140] ng*timme/ml) jämfört med friska försökspersoner med motsvarande demografiska uppgifter. Simuleringar avseende prediktering av exponeringen för ivakaftor vid steady state visade att om dosen minskades från 150 mg var tolfte timme till 150 mg en gång per dag, skulle vuxna med måttligt nedsatt leverfunktion få värden för C_{\min} vid steady state som var jämförbara med värden som erhöles med en dos på 150 mg var tolfte timme hos vuxna utan nedsatt leverfunktion. Baserat på dessa resultat rekommenderas en modifierad regim av Kalydeco monoterapi till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se tabell 2 i avsnitt 4.2).

Efter flera doser av ivakaftor och tezakaftor under 10 dagar hade försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7 till 9) en ökning på 50 % av ivakaftor- AUC och en ungefärlig ökning på 36 % och 10 % i AUC respektive C_{\max} för tezakaftor. Baserat på dessa resultat rekommenderas en modifierad regim för Kalydeco i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se tabell 2 i avsnitt 4.2).

Påverkan av svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, poäng 10 till 15) på farmakokinetiken för ivakaftor monoterapi eller i kombination med tezakaftor/ivakaftor har inte studerats. Omfattningen av ökningen av exponeringen för dessa patienter är inte känd men väntas vara högre än vad som observerats hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Användningen av Kalydeco monoterapi eller i kombination med tezakaftor/ivakaftor till patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas därför inte, såvida inte nyttan uppväger riskerna (se tabell 2 i avsnitt 4.2 och 4.4).

Inga dosjusteringar anses nödvändiga för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

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

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

Etnicitet

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

Kön

De farmakokinetiska parametrarna för ivakaftor, antingen som monoterapi eller i kombination med tezakaftor, är jämförbara för män och kvinnor.

Äldre

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

Kliniska studier på ivakaftor i kombinationsregim med tezakaftor omfattade inte patienter över 75 års ålder. De farmakokinetiska parametrarna för ivakaftor i kombination med tezakaftor hos äldre (65-72 år) är jämförbara med de hos yngre vuxna.

Pediatrik population

Predikterad exponering för ivakaftor baserat på observerade ivakaftor-koncentrationer i fas 2- och 3-studier som fastställts med hjälp av populationsfarmakokinetisk analys presenteras enligt åldersgrupp i tabell 7. Exponeringen hos 6–11-åringar är uppskattad baserat på simuleringar från den populationsfarmakokinetiska modellen med hjälp av data som erhållits för denna åldersgrupp.

Åldersgrupp	Dos	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng.h/ml)
2–5 år (<14 kg)	50 mg q12h	577 (317)	10 500 (4 260)
2–5 år (≥14 kg till <25 kg)	75 mg q12h	629 (296)	11 300 (3 820)
6–11 år (≥14 kg till <25 kg)	75 mg q12h	641 (329)	10 760 (4 470)
6–11 år (≥25 kg)	150 mg q12h	958 (546)	15 300 (7 340)
12–17 år	150 mg q12h	564 (242)	9 240 (3 420)
Vuxna (≥18 år)	150 mg q12h	701 (317)	10 700 (4 100)

De farmakokinetiska parametrarna för ivakaftor i kombination med tezakaftor hos ungdomar (12 till 17 år) är jämförbara med de hos vuxna (se tabell 8).

Åldersgrupp	Dos	Ivakaftor genomsnittlig (SD) C _{min, ss} (ng/ml)	Ivakaftor genomsnittlig (SD) AUC _{τ, ss} (ng.h/ml)
12 till 17 år n=97	tezakaftor 100 mg en gång dagligen/ivakaftor 150 mg var 12:e tim	700 (413)	11 400 (5 500)
Vuxna (≥18 år) n=389	tezakaftor 100 mg en gång dagligen/ivakaftor 150 mg var 12:e tim	738 (318)	11 400 (4 140)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

I den pre- och postnatala studien sänkte ivakaftor index för överlevnad och laktering och orsakade en reduktion av ungararnas kroppsvikt. NOAEL för livskraftighet och tillväxt hos avkomman ger en exponeringsnivå på ungefär 3 gånger den systemiska exponeringen för ivakaftor och dess metaboliter

vid administrering som ivakaftor monoterapi hos vuxna människor vid MRHD. Överföring via placenta av ivakaftor observerades hos dräktiga råttor och kaniner.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin
Laktosmonohydrat
Hypromellosacetatsuccinat
Kroskarmellosnatrium
Natriumlaurylsulfat (E487)
Kolloidal silikondioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering

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

Tryckfärg

Schellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol (E1520)
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettorna är förpackade i ett termoformblister (polyklortrifluoretylen [PCTFE]/folie) eller en burk av högdensitetspolyetylen (HDPE) med en barnskyddande foliefodrad induktionsförslutning av polypropylen och molekylärsiktat torkmedel.

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:

- Blisterkarta med 28 filmdragerade tabletter
- Blisterförpackning med 56 filmdragerade tabletter
- Burk med 56 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 juli 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 28 april 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 50 mg granulat i dospåse

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Kalydeco 50 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 50 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 73,2 mg laktos (som monohydrat).

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 75 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 109,8 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Granulat i dospåse.

Vita till benvita granulat med cirka 2 mm diameter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kalydeco granulat är indicerade för behandlingen av barn med cystisk fibros (CF) i åldern 2 år och äldre som väger mindre än 25 kg och som har en av följande regleringsmutationer (klass III) i *CFTR*-genen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R* (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Kalydeco bör endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla cystisk fibros. Om patientens genotyp är okänd ska en noggrann och validerad genotypningsmetod användas innan behandling inleds för att bekräfta förekomsten av en angiven mutation i minst en allel av *CFTR*-genen.

Dosering

Barn i åldern 2 år och äldre, ungdomar och vuxna ska doseras enligt tabell 1.

Vikt	Dos	Total daglig dos
<14 kg	50 mg granulat tas oralt var tolfte timme tillsammans med mat som innehåller fett	100 mg
≥14 kg till <25 kg	75 mg granulat tas oralt var tolfte timme tillsammans med mat som innehåller fett	150 mg
≥25 kg	Se produktresumén för Kalydeco tabletter för mer information	

Glömd dos

Om en dos glöms inom 6 timmar sedan den normalt skulle ha tagits, ska patienten informeras att ta den glömda dosen så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Om mer än 6 timmar har förflutit sedan den vanliga tas, ska patienten informeras att vänta till nästa planerade dos.

Samtidig användning av CYP3A-hämmare

Vid samtidig administrering med starka CYP3A-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin och klaritromycin) ska dosen av Kalydeco sänkas till 50 mg två gånger per vecka för patienter i åldern 2 år och äldre med en kroppsvikt under 14 kg och 75 mg två gånger per vecka för dem med en kroppsvikt på 14 kg upp till 25 kg (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Vid samtidig administrering med måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. flukonazol och erytromycin) är dosen av Kalydeco den som rekommenderas ovan, men ges en gång dagligen (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). Till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) rekommenderas en reducerad dos på 50 mg en gång dagligen för patienter i åldern 2 år och äldre med en kroppsvikt under 14 kg och 75 mg en gång dagligen för dem med en kroppsvikt på 14 kg upp till 25 kg. Det finns ingen erfarenhet av användning av Kalydeco till patienter med svårt nedsatt leverfunktion och dess användning rekommenderas därför inte såvida inte nyttan uppväger riskerna. I sådana fall ska startdosen vara den som rekommenderas ovan, men ges varannan dag. Doseringsintervallen ska modifieras i enlighet med det kliniska svaret och tolerabiliteten (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Kalydeco för barn under 2 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Varje dospåse är endast avsedd för engångsbruk.

Varje dospåse med granulat ska blandas med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska och allt ska konsumeras omedelbart. Maten eller vätskan ska vara rumstempererad eller svalare. Om blandningen

inte konsumeras omedelbart har den visats vara stabil i en timme och ska därför intas under denna tid. En måltid eller ett mellanmål som innehåller fett ska konsumeras precis före eller precis efter dosering.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Endast CF-patienter som hade en *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *G970R*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*- eller *S549R*-mutation (klass III) i minst en allel av *CFTR*-genen inkluderades i studie 1, 2, 5 och 7 (se avsnitt 5.1).

I studie 5 inkluderades fyra patienter med *G970R*-mutationen. Hos tre av fyra patienter var förändringen i svettkloridtestet <5 mmol/l och denna grupp visade inte någon kliniskt relevant förbättring av FEV₁ efter 8 veckors behandling. Klinisk effekt hos patienter med *G970R*-mutationen i *CFTR*-genen kunde inte fastställas (se avsnitt 5.1).

Effektresultat från en fas 2-studie på CF-patienter som var homozygota för *F508del*-mutationen i *CFTR*-genen visade ingen statistiskt signifikant skillnad i FEV₁ under 16 veckors behandling med ivakaftor jämfört med placebo (se avsnitt 5.1). Därför rekommenderas inte användningen av Kalydeco monoterapi för dessa patienter.

Effekt på leverfunktionstester

Måttliga förhöjningar av transaminaser (alaninaminotransaminas [ALAT] eller aspartataminotransaminas [ASAT]) är vanliga hos CF-patienter. Transaminasförhöjningar har observerats hos vissa patienter med ivakaftor monoterapi. Därför rekommenderas leverfunktionstester för alla patienter innan ivakaftor sätts in, var tredje månad under det första behandlingsåret och därefter årligen. För alla patienter med en anamnes på förhöjda transaminaser ska mer frekvent övervakning av leverfunktionstester övervägas. I händelse av betydande transaminasförhöjningar (t.ex. patienter med ALAT eller ASAT på >5 x den övre normalgränsen (ULN) eller ALAT eller ASAT på >3 x ULN med bilirubin på >2 x ULN) ska doseringen avbrytas och laboratorieprover följas noga tills avvikelserna försvinner. När transaminasnivåerna har normaliserats ska fördelar och risker med att återuppta behandlingen övervägas (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Användning av ivakaftor rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion såvida inte nytta väntas uppväga riskerna (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Patienter efter organtransplantation

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

Läkemedelsinteraktioner

CYP3A-inducerare

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

CYP3A-hämmare

Dosen av Kalydeco måste justeras vid samtidig användning av starka och måttliga hämmare av CYP3A (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Katarakter

Fall av icke medfödda linsgrumlingar utan påverkan på synen har rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med ivakaftor. Även om det i vissa fall fanns andra riskfaktorer (såsom användning av kortikosteroider och exponering för strålning) kan en möjlig risk i samband med behandling inte uteslutas. Oftalmologiska undersökningar före och under behandling rekommenderas hos pediatrika patienter som påbörjar behandling med ivakaftor.

Laktos

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

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ivakaftor är ett substrat för CYP3A4 och CYP3A5. Det är en svag hämmare av CYP3A och P-gp och en potentiell hämmare av CYP2C9. Studier *in vitro* visade att ivakaftor inte är ett substrat för OATP1B1, OATP1B3 eller P-gp. Det är inte känt om ivakaftor och/eller dess metaboliter är BCRP-substrat.

Läkemedel som påverkar farmakokinetiken för ivakaftor:

CYP3A-inducerare

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

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

CYP3A-hämmare

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

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

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

Ciprofloxacin

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

Läkemedel som påverkas av ivakaftor:

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

CYP2C9-substrat

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

Digoxin- och andra P-gp-substrat

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

CYP3A-substrat

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

P-piller

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Det är okänt om ivakaftor och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att ivakaftor utsöndras i mjölk från lakterande honråttor. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan därför inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Kalydeco efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter i åldern 6 år och äldre som fick ivakaftor i de sammanslagna placebokontrollerade fas 3-studierna under 48 veckor vilka förekom i en frekvens på minst 3 % och var upp till 9 % högre än i placeboarmen var huvudvärk (23,9 %), orofaryngeal smärta (22,0 %), övre luftvägsinfektion (22,0 %), nästäppa (20,2 %), buksmärta (15,6 %), nasofaryngit (14,7 %), diarré (12,8 %), yrsel (9,2 %), utslag (12,8 %) och bakterier i upphostningar (12,8 %). Transaminasförhöjningar förekom hos 12,8 % av ivakaftor-behandlade patienter mot 11,5 % av placebobehandlade patienter.

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

Allvarliga biverkningar hos patienter som fick ivakaftor omfattade buksmärta och transaminasförhöjningar (se avsnitt 4.4).

Lista i tabellform över biverkningar

Tabell 2 visar biverkningar som observerades med ivakaftor i kliniska prövningar (placebokontrollerade och okontrollerade studier) i vilka längden på exponeringen för ivakaftor varierade från 16 veckor till 144 veckor. Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Läkemedelsbiverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	mycket vanliga
	Nasofaryngit	mycket vanliga
	Rinit	vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	mycket vanliga
	Yrsel	mycket vanliga
Öron och balansorgan	Öronvärk	vanliga
	Öronbesvär	vanliga
	Tinnitus	vanliga
	Hyperemi i trumhinnan	vanliga
	Vestibulära besvär	vanliga
	Täppta öron	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Orofaryngeal smärta	mycket vanliga
	Nästäppa	mycket vanliga
	Täppta bihålor	vanliga
	Svalgrodnad	vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta	mycket vanliga
	Diarré	mycket vanliga
Lever och gallvägar	Transaminasförhöjningar	mycket vanliga

Tabell 2. Biverkningar hos ivakaftor-behandlade patienter i åldern 2 år och äldre		
Organsystem	Läkemedelsbiverkningar	Frekvens
Hud och subkutan vävnad	Utslag	mycket vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstkörtelsvullnad	vanliga
	Bröstkörtelinflammation	mindre vanliga
	Gynekomasti	mindre vanliga
	Bröstvårtsbesvär	mindre vanliga
	Smärta i bröstvårtan	mindre vanliga
Undersökningar	Bakterier i upphostning	mycket vanliga

Beskrivning av selekterade biverkningar

Lever och gallvägar

Transaminasförhöjningar

Under de 48 veckor långa, placebokontrollerade studierna 1 och 2 på patienter i åldern 6 år och äldre, var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN 3,7 %, 3,7 % respektive 8,3 % hos ivakaftor-behandlade patienter och 1,0 %, 1,9 % respektive 8,7 % hos patienter som fått placebo. Två patienter, en som fick placebo och en som fick ivakaftor avbröt behandlingen permanent på grund av förhöjda transaminaser, var och en > 8 x ULN. Inga ivakaftor-behandlade patienter fick någon transaminasförhöjning > 3 x ULN i samband med förhöjt totalt bilirubin > 1,5 x ULN. Hos ivakaftor-behandlade patienter avtog de flesta transaminasförhöjningarna upp till 5 x ULN utan något behandlingsavbrott. Ivakaftor-dosering avbröts för de flesta patienterna med transaminasförhöjningar > 5 x ULN. I samtliga fall där dosering avbröts på grund av förhöjda transaminaser och därefter återupptogs kunde ivakaftor-doseringen återupptas med framgång (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhetsdata för ivakaftor utvärderades hos 34 patienter mellan 2 och upp till 6 år, 61 patienter mellan 6 och upp till 12 år och 94 patienter mellan 12 och upp till 18 år.

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

Under den öppna 24 veckor långa kliniska fas 3-studien av ivakaftor på 34 patienter i åldern 2 till <6 år (studie 7) var incidensen för patienter med transaminasförhöjningar (ALAT eller ASAT) >3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) 14,7 % (5/34). Alla 5 patienter hade maximala nivåer av ALAT eller ASAT >8 gånger ULN, som återgick till nivåer vid studiens början efter avbruten dosering med ivakaftor-granulat. Ivakaftor utsattes permanent hos en patient. Hos barn i åldern 6 upp till 12 år var incidensen för patienter med transaminasförhöjningar (ALAT eller ASAT) > 3 x ULN 15,0 % (6/40) hos ivakaftor-behandlade patienter och 14,6 % (6/41) hos patienter som fick placebo. En enda ivakaftor-behandlad patient (2,5 %) i detta åldersintervall fick en förhöjning av ALAT och ASAT på > 8 x ULN. De största förhöjningarna i leverfunktionstester (ALAT eller ASAT) var i allmänhet större hos barn än hos äldre patienter. I nästan samtliga fall där doseringen avbröts på grund av förhöjda transaminaser och därefter återupptogs kunde doseringen av ivakaftor återupptas med framgång (se avsnitt 4.4). Fall som tydde på positiv återinsättning observerades.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Ivakaftor är en förstärkare av CFTR-proteinet, dvs. ivakaftor *in vitro* ökar CFTR-kanalregleringen för att förbättra kloridtransporten vid specificerade regleringsmutationer (såsom anges i avsnitt 4.1) med minskad sannolikhet för öppen kanal jämfört med normalt CFTR.

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

Farmakodynamisk effekt

I studie 1 och 2 på patienter med *G551D*-mutation i en allel i *CFTR*-genen, ledde ivakaftor till snabb (15 dagar), avsevärd (medelförändringen i svettklorid från utgångsvärdet till och med vecka 24 var -48 mmol/l [95 % KI $-51, -45$] respektive -54 mmol/l [95 % KI $-62, -47$]), och bevarade (till och med 48 veckor) reduktionerna av svettkloridkoncentration.

I studie 5, del 1 på patienter som hade en icke-*G551D*-mutation i *CFTR*-genen ledde behandling med ivakaftor till en snabb (15 dagar) och avsevärd genomsnittlig förändring från utgångsvärdet för svettklorid på -49 mmol/l (95 % KI $-57; -41$) efter 8 veckors behandling. Hos patienter med *G970R-CFTR*-mutationen var medelvärde (SD) för absolut förändring av svettklorid vid vecka 8 $-6,25$ (6,55) mmol/l. Liknande resultat som i del 1 sågs i del 2 av studien. Vid uppföljningsbesöket vid 4 veckor (4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor avslutats) tenderade de genomsnittliga svettkloridvärdena för varje grupp att nå nivåerna före behandling.

I studie 7 på patienter i åldern 2 till <6 år med en regleringsmutation i minst en allel i *CFTR*-genen där antingen 50 mg eller 75 mg ivakaftor administrerades två gånger dagligen var den genomsnittliga absoluta förändringen i svettkloridvärden från studiestart till och med vecka 24 -47 mmol/l (95 % KI $-58, -36$).

Klinisk effekt och säkerhet

Studie 1 och 2: studier hos patienter med CF med G551D-mutationer

Effekten av Kalydeco har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier i fas 3 på kliniskt stabila CF-patienter som hade *G551D*-mutationen i *CFTR*-genen i minst 1 allel och en predikterad FEV₁ ≥ 40 %.

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

I studie 1 utvärderades 161 patienter i åldern 12 år och äldre; 122 (75,8 %) patienter hade *F508del*-mutationen i den andra allelen. Vid studiens början använde patienterna i placebogruppen vissa läkemedel mer frekvent än i ivakaftor-gruppen. I dessa läkemedel ingick dornas alfa (73,1 % mot 65,1 %), salbutamol (53,8 % mot 42,2 %), tobramycin (44,9 % mot 33,7 %) och salmeterol/flutikason (41,0 % mot 27,7 %). Vid studiens början var predikterad genomsnittlig FEV₁ 63,6 % (intervall: 31,6 % till 98,2 %), och genomsnittlig ålder var 26 år (intervall: 12 till 53 år).

I studie 2 utvärderades 52 patienter i åldern 6 till 11 år vid screening; medelvikt (SD) var 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) patienter hade *F508del*-mutationen i den andra allelen. Vid studiens början var predikterad genomsnittlig FEV₁ 84,2 % (intervall: 44,0 % till 133,8 %) och genomsnittlig ålder var 9 år (intervall: 6 till 12 år); 8 (30,8 %) patienter i placebogrupper och 4 (15,4 %) patienter i ivakaftor-gruppen hade en FEV₁ som var lägre än 70 % av den som predikterades vid studiens början.

Det primära effektmåttet i båda studierna var den genomsnittliga absoluta förändringen från utgångsvärdet i procent predikterad FEV₁ under 24 veckors behandling.

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV₁ från studiens början till och med vecka 24 var 10,6 procentenheter (8,6; 12,6) i studie 1 och 12,5 procentenheter (6,6; 18,3) i studie 2.

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga relativa förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV₁ från studiens början till och med vecka 24 var 17,1 % (13,9; 20,2) i studie 1 och 15,8 % (8,4; 23,2) i studie 2. Den genomsnittliga förändringen från studiens början till och med vecka 24 i FEV₁ (liter) var 0,37 liter i ivakaftor-gruppen och 0,01 liter i placebogrupper i studie 1 och 0,30 liter i ivakaftor-gruppen och 0,07 liter i placebogrupper i studie 2. I båda studierna skedde debuten av förbättringar i FEV₁ snabbt (dag 15) och höll i sig under 48 veckor.

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV₁ från studiens början till och med vecka 24 för patienter i åldern 12 till 17 år i studie 1 var 11,9 procentenheter (5,9; 17,9). Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV₁ från studiens början till och med vecka 24 för patienter med en vid studiens början predikterad FEV₁ på mer än 90 % i studie 2 var 6,9 procentenheter (-3,8; 17,6).

Resultaten för de kliniskt relevanta sekundära effektmått visas i tabell 3.

Tabell 3. Effekt av ivakaftor på andra effektmått i studie 1 och 2				
Effektmått	Studie 1		Studie 2	
	Behandlingsdifferens^a (95 % KI)	P-värde	Behandlingsdifferens^a (95 % KI)	P-värde
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början i CFQ-R^b respiratorisk domän (poäng)^c				
Till och med vecka 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Till och med vecka 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativ risk för lungexacerbation				
Till och med vecka 24	0,40 ^d	0,0016	Ej relevant	Ej relevant
Till och med vecka 48	0,46 ^d	0,0012	Ej relevant	Ej relevant
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början av kroppsvikt (kg)				
Vid vecka 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Vid vecka 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början av BMI (kg/m²)				
Vid vecka 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Vid vecka 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003

Tabell 3. Effekt av ivakaftor på andra effektmått i studie 1 och 2				
	Studie 1		Studie 2	
Effektmått	Behandlingsdifferens^a (95 % KI)	P-värde	Behandlingsdifferens^a (95 % KI)	P-värde
Genomsnittlig förändring från studiens början av z-värde				
Vikt för åldern, z-värde vid vecka 48 ^c	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI för åldern, z-värde vid vecka 48 ^c	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001
KI: konfidensintervall; Ej relevant: ej analyserat på grund av låg incidens av händelser				
^a Behandlingsdifferens = effekt av ivakaftor – effekt av placebo				
^b CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised är ett sjukdomsspecifikt, hälsorelaterat mätverktyg för livskvalitet vid CF.				
^c Data för studie 1 sammanställdes från CFQ-R för vuxna/ungdomar och CFQ-R för barn i åldern 12 till 13 år. Data för studie 2 erhöles från CFQ-R för barn i åldern 6 till 11 år.				
^d Riskkvot för tid fram till första lungexacerbation				
^e För patienter under 20 år (CDC-tillväxttabeller)				

Studie 5: studie på patienter med CF med icke-G551D-mutationer

Studie 5 var en tvådelad, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad överkorsningsstudie i fas 3 (del 1), följt av en 16-veckors öppen förlängningsperiod (del 2) för att utvärdera effekt och säkerhet för ivakaftor hos patienter med CF i åldern 6 år och äldre som hade en icke-G551D-mutation i *CFTR*-genen (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* eller *G1349D*).

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

Trettionio patienter (genomsnittlig ålder 23 år) med utgångsvärde för predikterad FEV₁ ≥ 40 % (genomsnittlig predikterad FEV₁ 78 % [spridning: 43 % till 119 %]) rekryterades. Sextiotvå procent (24/39) av dem hade *F508del-CFTR*-mutationen i den andra allelen. Totalt 36 patienter fortsatte i del 2 (18 per behandlingssekvens).

I del 1 av studie 5 var genomsnittlig procentuell predikterad FEV₁ vid studiestart hos placebobehandlade patienter 79,3 %, medan detta värde var 76,4 % hos ivakaftor-behandlade patienter. Det genomsnittliga totala värdet efter studiestart var 76,0 % respektive 83,7 %. Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 8 av procentuell predikterad FEV₁ (primärt effektmått) var 7,5 % under ivakaftor-perioden och -3,2 % under placeboperioden. Den observerade behandlingsdifferensen (95 % KI) mellan ivakaftor och placebo var 10,7 % (7,3; 14,1) (*P*<0,0001).

Effekten av ivakaftor hos den totala populationen i studie 5 (inklusive de sekundära effektmåtten absolut förändring av BMI vid 8 veckors behandling och absolut förändring av poängen i den respiratoriska domänen CFQ-R till och med 8 veckors behandling) och efter individuell mutation (absolut förändring av svettklorid och procentuell predikterad FEV₁ vid vecka 8) visas i tabell 4. Baserat på kliniska (procentuell predikterad FEV₁) och farmakodynamiska (svettklorid) svar på ivakaftor kunde effekten hos patienter med *G970R*-mutationen inte fastställas.

Tabell 4. Effekt av ivakaftor med avseende på effektvariabler i den totala populationen och på specifika CFTR-mutationer		
Absolut förändring av procentuell predikterad FEV₁	BMI (kg/m²)	CFQ-R respiratorisk domän (poäng)
Till och med vecka 8	Vid vecka 8	Till och med vecka 8
Alla patienter (N=39) Resultaten visas som genomsnittlig (95 % KI) förändring från studiestart, ivakaftor-behandlade jämfört med placebobehandlade patienter:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)

Patienter grupperade efter mutationstyp (n)		
Resultaten visar genomsnittlig (minimal, maximal) förändring från studiestart för ivakaftor-behandlade patienter vid vecka 8*:		
Mutation (n)	Absolut förändring av svettkorid (mmol/l)	Absolut förändring av procentuell predikterad FEV₁ (procentenheter)
	Vid vecka 8	Vid vecka 8
<i>G1244E</i> (5)	55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71; -54)	5 (-3; 13)

* Statistisk analys gjordes inte på grund av litet antal individuella mutationer.
[†] Visar resultat från den enda patienten med *G551S*-mutation med data vid tidpunkten 8 veckor.
^{††} n=3 för analysen av absolut förändring av svettklorid.

I del 2 av studie 5 var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen i procentuell predikterad FEV₁ efter 16 veckor (patienter som randomiserades till behandlingssekvensen ivakaftor/placebo i del 1) med kontinuerlig ivakaftor-behandling 10,4 % (13,2 %). Vid uppföljningsbesöket 4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor hade avslutats var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen i procentuell predikterad FEV₁ från del 2 vecka 16 -5,9 % (9,4 %). Hos patienter som randomiserades till behandlingssekvensen placebo/ivakaftor i del 1 förekom ytterligare en genomsnittlig (SD) förändring på 3,3 % (9,3 %) av procentuell predikterad FEV₁ efter ytterligare 16 veckors behandling med ivakaftor. Vid uppföljningsbesöket 4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor hade avslutats var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV₁ från del 2 vecka 16 -7,4 % (5,5 %).

Studie 3: studie på CF-patienter med F508del-mutationen i CFTR-genen

Studie 3 (del A) var en 16 veckor lång, 4:1-randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie i fas 2 av ivakaftor (150 mg var tolfte timme) på 140 CF-patienter som var 12 år och äldre och var homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen och hade en predikterad FEV₁ ≥ 40 %.

Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiens början till och med vecka 16 i procent predikterad FEV₁ (primärt effektmått) var 1,5 procentenheter i ivakaftor-gruppen och -0,2 procentenheter i placebo-gruppen. Den beräknade behandlingsdifferensen för ivakaftor jämfört med placebo var 1,7 procentenheter (95 % KI: -0,6; 4,1); denna differens var inte statistiskt signifikant ($P = 0,15$).

Studie 4: öppen förlängningsstudie

I studie 4 fick patienter som fullföljde behandling med placebo i studie 1 och 2 byta till ivakaftor medan patienter med ivakaftor fortsatte att få det i minst 96 veckor, dvs. behandlingens längden med ivakaftor var minst 96 veckor för patienter i placebo/ivakaftor-gruppen och minst 144 veckor för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen.

Etthundrafyrtiofyra (144) patienter från studie 1 överfördes till studie 4: 67 i placebo/ivakaftor-gruppen och 77 i ivakaftor/ivakaftor-gruppen. Fyrtioåtta (48) patienter från studie 2 överfördes till studie 4: 22 i placebo/ivakaftor-gruppen och 26 i ivakaftor/ivakaftor-gruppen.

Tabell 5 visar resultaten för den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV₁ för båda patientgrupperna. För patienter i placebo/ivakaftor-gruppen är procentuell predikterad FEV₁ vid studiestart densamma som i studie 4, medan för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen är värdet vid studiestart detsamma som i studie 1 och 2.

Tabell 5. Effekt av ivakaftor på procentuell predikterad FEV₁ i studie 4			
Ursprunglig studie och behandlingsgrupp	Duration av ivakaftor-behandling (veckor)	Absolut förändring från utgångsvärdet av procentuell predikterad FEV₁ (procentenheter)	
		n	Medelvärde (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 skedde under blind, kontrollerad, 48-veckors fas 3-studie.
† Förändring från tidigare studies utgångsvärde efter 48 veckors placebobehandling.

När den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV₁ jämförs med utgångsvärdet i studie 4 för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen (n=72) som överfördes från studie 1 var den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV₁ 0,0 % (9,05), medan denna siffra för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen (n=25) som överfördes från studie 2 var 0,6 % (9,1). Detta visar att patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen behöll den förbättring som sågs i vecka 48 i den första studien (dag 0 till och med vecka 48) av procentuell predikterad FEV₁ till och med vecka 144. Det var inga ytterligare förbättringar i studie 4 (vecka 48 till och med vecka 144).

För patienter i placebo/ivakaftor-gruppen från studie 1 var den årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer högre i den första studien när patienterna fick placebo (1,34 händelser/år) än under den följande studie 4 när patienterna överfördes till ivakaftor (0,48 händelser/år dag 1 till vecka 48, och 0,67 händelser/år vecka 48 till 96). För patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen från studie 1 var den årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer 0,57 händelser/år dag 1 till vecka 48 när patienterna fick ivakaftor. När de överfördes till studie 4 var den årliga frekvensen av pulmonella exacerbationer 0,91 händelser/år dag 1 till vecka 48 och 0,77 händelser/år vecka 48 till 96.

För patienter som överfördes från studie 2 var antalet händelser generellt lågt.

Studie 7: studie av pediatrika patienter med CF i åldern 2 till <6 år med G551D- eller annan regleringsmutation

Den farmakokinetiska profilen, säkerheten och effekten för ivakaftor hos 34 patienter i åldern 2 till <6 år med CF som hade en G551D-, G1244E-, G1349D-, G178R-, G551S-, S1251N-, S1255P-,

S549N- eller *S549R*-mutation i *CFTR*-genen bedömdes i en okontrollerad studie under 24 veckor med ivakaftor (patienter med en vikt under 14 kg fick ivakaftor 50 mg och patienter som vägde över 14 kg fick 75 mg). Ivakaftor administrerades peroralt var tolfte timme tillsammans med kost som innehåller fett förutom deras förskrivna CF-behandlingar.

Patienterna i studie 7 var i åldern 2 till <6 år (medelålder 3 år). Tjugosex patienter av de 34 inskrivna (76,5 %) hade en *CFTR*-genotyp *G551D/F508del*, med endast 2 patienter med en icke-*G551D*-mutation (*S549N*). Det genomsnittliga (SD) svettkloridvärdet vid studiestart (n=25) var 97,88 mmol/l (14.00). Det genomsnittliga (SD) fekala elastas-1-värdet vid studiestart (n=27) var 28 µg/g (95).

Det primära effektmåttet för säkerhet utvärderades till och med vecka 24 (se avsnitt 4.8). Sekundära och explorativa effektmått som utvärderades var absolut förändring från studiestart i svettkloridvärde under 24 veckors behandling, absolut förändring från studiestart avseende vikt, kroppsmasseindex (BMI) och tillväxt (stöds av z-poäng för vikt, BMI och tillväxt) vid 24 veckors behandling samt mätning av pankreasfunktion såsom fekalt elastas-1. Data om procentuellt förutspådd FEV₁ (explorativt effektmått) fanns tillgängliga för tre patienter i gruppen som fick ivakaftor 50 mg och 17 patienter i gruppen med en dos på 75 mg.

Den genomsnittliga (SD) totala (grupperna med båda ivakaftor-doserna tillsammans) absoluta förändringen från studiestart i BMI vid vecka 24 var 0,32 kg/m² (0,54) och den genomsnittliga (SD) totala förändringen av BMI-för-åldern-z-poängen var 0,37 (0,42). Den genomsnittliga (SD) totala förändringen av tillväxt-för-åldern-z-poängen var -0,01 (0,33). Den genomsnittliga (SD) totala förändringen från studiestart av fekalt elastas-1 (n=27) var 99,8 µg/g (138,4). Sex patienter med initiala nivåer under 200 µg/g uppnådde vid vecka 24 en nivå på ≥200 µg/g. Den genomsnittliga (SD) totala procentuella förändringen av förutspådd FEV₁ från studiestart vid vecka 24 (explorativt effektmått) var 1,8 (17,81).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Kalydeco för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för cystisk fibros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Efter oral administrering av en engångsdos på 150 mg till friska försökspersoner som ätit var genomsnitt (± SD) för AUC och C_{max} 10 600 (5 260) ng*timme/ml respektive 768 (233) ng/ml. Efter varje 12-timmarsdosering nåddes steady state-plasmakoncentrationer av ivakaftor vid dag 3 till 5, med en ackumuleringskvot som varierade mellan 2,2 och 2,9.

Absorption

Efter flera orala dosadministreringar av ivakaftor ökade exponeringen av ivakaftor generellt med dosering från 25 mg var tolfte timme till 450 mg var tolfte timme. Exponeringen av ivakaftor ökade ungefär 2,5- till 4-faldigt när det gavs med mat som innehåller fett. Ivakaftor ska administreras tillsammans med mat som innehåller fett. Medianen (intervallet) för t_{max} är cirka 4,0 (3,0; 6,0) timmar när patienten har ätit.

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

Effekten av den potentiellt minskade CYP3A4-aktiviteten hos patienter som bär på CYP3A4*22-varianten på ivakaftorexponeringen är inte känd.

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Nedsatt leverfunktion

Efter en engångsdos på 150 mg ivakaftor hade vuxna patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7 till 9) likartad ivakaftor- C_{max} (genomsnitt [\pm SD] på 735 [331] ng/ml), men en cirka tvåfaldig ökning av ivakaftor-AUC_{0-∞} (genomsnitt [\pm SD] på 16 800 [6 140] ng*timme/ml) jämfört med friska försökspersoner med motsvarande demografiska uppgifter. Simuleringar avseende prediktering av exponeringen för ivakaftor vid steady state visade att om dosen minskades från 150 mg var tolfte timme till 150 mg en gång per dag, skulle vuxna med måttligt nedsatt leverfunktion få värden för C_{min} vid steady state som var jämförbara med värden som erhöles med en dos på 150 mg var tolfte timme hos vuxna utan nedsatt leverfunktion. Baserat på dessa resultat rekommenderas en modifierad regim av Kalydeco monoterapi till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Påverkan av svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, poäng 10 till 15) på farmakokinetiken för ivakaftor har inte studerats. Omfattningen av ökningen av exponeringen för dessa patienter är inte känd men väntas vara högre än vad som observerats hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Användningen av Kalydeco till patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas därför inte, såvida inte nyttan uppväger riskerna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Inga dosjusteringar anses nödvändiga för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Inga farmakokinetiska studier har utförts med ivakaftor på patienter med nedsatt njurfunktion. I en human farmakokinetisk studie skedde en minimal eliminering av ivakaftor och dess metaboliter i urin (endast 6,6 % av total radioaktivitet återfanns i urinen). Det skedde en försumbar utsöndring av ivakaftor i urin som oförändrad modersubstans (mindre än 0,01 % efter en oral engångsdos på 500 mg). Inga dosjusteringar rekommenderas för lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas dock när ivakaftor administreras till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Etnicitet

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

Kön

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

Äldre

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

Pediatrik population

Predikterad exponering för ivakaftor baserat på observerade ivakaftor-koncentrationer i fas 2- och 3-studier som fastställts med hjälp av populationsfarmakokinetisk analys presenteras enligt åldersgrupp i tabell 6. Exponeringen hos 6–11-åringar är uppskattad baserat på simuleringar från den populationsfarmakokinetiska modellen med hjälp av data som erhållits för denna åldersgrupp.

Tabell 6. Medelxponering (SD) för ivakaftor efter åldersgrupp			
Åldersgrupp	Dos	C_{min, ss} (ng/ml)	AUC_{τ, ss} (ng.h/ml)
2–5 år (<14 kg)	50 mg q12h	577 (317)	10 500 (4 260)
2–5 år (≥14 kg till <25 kg)	75 mg q12h	629 (296)	11 300 (3 820)
6–11 år (≥14 kg till <25 kg)	75 mg q12h	641 (329)	10 760 (4 470)
6–11 år (≥25 kg)	150 mg q12h	958 (546)	15 300 (7 340)
12–17 år	150 mg q12h	564 (242)	9 240 (3 420)
Vuxna (≥18 år)	150 mg q12h	701 (317)	10 700 (4 100)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

I den pre- och postnatala studien sänkte ivakaftor index för överlevnad och laktering och orsakade en reducering av ungarnas kroppsvikt. NOAEL för livskraftighet och tillväxt hos avkomman ger en exponeringsnivå på ungefär 3 gånger den systemiska exponeringen för ivakaftor och dess metaboliter vid administrering som ivakaftor monoterapi hos vuxna människor vid MRHD. Överföring via placenta av ivakaftor observerades hos dräktiga råttor och kaniner.

Kataraktfynd sågs hos juvenila råttor som doserades från postnatal dag 7 till och med 35 vid exponeringsnivåer av ivakaftor på 0,22 gånger MRHD baserat på systemisk exponering för ivakaftor och dess metaboliter vid administrering som ivakaftor monoterapi. Detta fynd har inte setts hos foster från råttor som behandlades med ivakaftor på gestationsdag 7 till 17, hos råttungar som

exponerades för ivakaftor via mjölkintag upp till postnatal dag 20, hos 7 veckor gamla råttor eller hos hundar som var 3,5 till 5 månader gamla som behandlades med ivakaftor. Det är okänt vilken potentiell relevans dessa fynd har för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kolloidal kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Hypromellosacetatsuccinat
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Mannitol
Suckralos
Natriumlaurylsulfat (E487)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Granulaten är förpackade i en biaxiellt orienterad dospåse av polyetentereftalat/polyeten/folie/polyeten (BOPET/PE/folie/PE).

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/003-004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 juli 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 28 april 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

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

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

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTER – 56 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter
ivakaftor

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

Varje tablett innehåller 150 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

BRUKSANVISNING

Ta en tablett (150 mg) Kalydeco var tolfte timme.

Tas tillsammans med mat som innehåller fett.

Du får inte dela, tugga eller lösa upp tabletterna.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 150 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER – 56 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg tabletter
ivakaftor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTERKARTA – 28 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter
ivakaftor

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

Varje tablett innehåller 150 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

BRUKSANVISNING

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.

Tas tillsammans med mat som innehåller fett.

Du får inte dela, tugga eller lösa upp tabletterna.

För in fliken nedan för att stänga.

Öppna.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kalydeco 150 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA – 28 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter
ivakaftor

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

Varje Kalydeco tablett innehåller 150 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

BRUKSANVISNING

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar.

Tas tillsammans med mat som innehåller fett.

Du får inte dela, tugga eller lösa upp tabletterna.

Mån Tis Ons Tor Fre Lör Sön

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/005

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER – 28 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg tabletter
ivakaftor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter
ivakaftor

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

Varje tablett innehåller 150 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

BRUKSANVISNING

Ta en tablett (150 mg) Kalydeco var tolfte timme.

Tas tillsammans med mat som innehåller fett.

Du får inte dela, tugga eller lösa upp tabletterna.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 150 mg tabletter

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter
ivakaftor

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

Varje tablett innehåller 150 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 50 mg granulat i dospåse
ivakaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje dospåse med granulat innehåller 50 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat i dospåse

56 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 14 dospåsar per förpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

BRUKSANVISNING

Ta en dospåse (50 mg) med Kalydeco granulat var tolfte timme.

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

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

Lyft här för att öppna

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom en timme efter att det blandats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 50 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 50 mg granulat i dospåse
ivakaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje dospåse med granulat innehåller 50 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat i dospåse

14 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

BRUKSANVISNING

Ta en dospåse (50 mg) Kalydeco granulat var tolfte timme.

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

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

Använd alla sju dagarnas doser innan en ny plånboksförpackning påbörjas.

Morgon

Kväll

SÖN MÅN TIS ONS TOR FRE LÖR

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kalydeco 50 mg granulat
ivakaftor
Oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse
ivakaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje dospåse med granulat innehåller 75 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat i dospåse

56 dospåsar

4 individuella plånboksförpackningar med 14 dospåsar per förpackning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

BRUKSANVISNING

Ta en dospåse (75 mg) med Kalydeco granulat var tolfte timme.

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

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

Lyft här för att öppna

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom en timme efter att det blandats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Kalydeco 75 mg granulat

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄR FÖRPACKNING

PLÅNBOKSFÖRPACKNING FÖR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse
ivakaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje dospåse med granulat innehåller 75 mg ivakaftor.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat i dospåse

14 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

BRUKSANVISNING

Ta en dospåse (75 mg) Kalydeco granulat var tolfte timme.

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

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

Använd alla sju dagarnas doser innan en ny plånboksförpackning påbörjas.

Morgon

Kväll

SÖN MÅN TIS ONS TOR FRE LÖR

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/782/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSAR

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kalydeco 75 mg granulat
ivakaftor
Oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter ivakaftor

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Kalydeco är och vad det används för

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

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

Kalydeco tabletter används också för behandling av patienter med cystisk fibros (CF) i åldern 18 år och äldre som har en *R117H*-mutation i *CFTR*-genen.

Kalydeco kan också användas i kombination med tezakaftor/ivakaftor tabletter för behandling av patienter över 12 år med CF som har två *F508del*-mutationer i *CFTR*-genen (homozygot för *F508del*-mutationen) eller som har en *F508del*-mutation och vissa andra mutationer (heterozygot för *F508del*-mutationen). Om du har ordinerats Kalydeco att tas med tezakaftor/ivakaftor, läs bipacksedeln för tezakaftor/ivakaftor. Den innehåller viktig information om hur dessa två läkemedel ska tas.

2. Vad du behöver veta innan du tar Kalydeco

Ta inte Kalydeco

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

Varningar och försiktighet

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

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

- Tala med din läkare om du har eller tidigare har haft njursjukdom.
- Kalydeco (enbart eller i kombination med tezakaftor/ivakaftor) rekommenderas inte om du har genomgått organtransplantation.
- Grumling av ögats lins (grå starr), utan någon effekt på synen, har noterats hos en del barn och ungdomar som behandlas med Kalydeco (enbart eller i kombination med tezakaftor/ivakaftor). Din läkare kan göra vissa synundersökningar före och under behandlingen.
- Kalydeco (enbart eller i kombination med tezakaftor/ivakaftor) ska endast användas om du har en eller flera mutationer i CFTR-genen som anges i avsnitt 1 (Vad Kalydeco är och vad det används för).

Barn och ungdomar

Kalydeco får inte användas till barn under 2 års ålder med regleringsmutationer, eftersom det är okänt om ivakaftor är säkert och effektivt för dessa barn, eller till patienter under 18 års ålder med en *R117H*-mutation, eftersom ivakaftor kanske inte fungerar hos dem.

Kalydeco i kombination med tezakaftor/ivakaftor ska inte ges till barn under 12 år då det inte är känt om det är säkert och effektivt för dem.

Andra läkemedel och Kalydeco

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

- läkemedel mot svamp såsom ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol och flukonazol som används för att behandla svampinfektioner
- antibiotika såsom telitromycin, klaritromycin, erytromycin, rifampicin och rifabutin som används för att behandla bakterieinfektioner
- kramplösande läkemedel såsom fenobarbital, karbamazepin och fenytoin som används för att behandla epileptiska anfall
- växtbaserade läkemedel, såsom johannesört (*Hypericum perforatum*)
- immunhämmande läkemedel såsom ciklosporin, takrolimus, everolimus och sirolimus som används efter en organtransplantation
- hjärtglykosider såsom digoxin som används för att behandla lindrig till måttlig kronisk hjärtsvikt och en onormal hjärtrytm som kallas förmaksflimmer
- antikoagulanter såsom warfarin som används för att förhindra att blodproppar bildas eller växer till i blod och blodkärl

- läkemedel för diabetes såsom glimepirid och glipizid som används för att sänka blodsockernivåerna.

Kalydeco med mat och dryck

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

Graviditet och amning

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

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Viktig information om innehållet i Kalydeco

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

Kalydeco innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är i stort sett "natriumfritt".

3. Hur du tar Kalydeco

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

Rekommenderad dos av Kalydeco är en tablett på 150 mg var tolfte timme (totalt 2 tabletter: 300 mg per dag).

Den rekommenderade dosen av Kalydeco i kombination med tezakaftor/ivakaftor är en tablett tezakaftor/ivakaftor på morgonen och en tablett Kalydeco 150 mg på kvällen. Ta tabletterna med ungefär 12 timmar emellan.

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

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

Användning för barn

Andra former av detta läkemedel (granulat i dospåse) är mer lämpade till barn under 6 års ålder. Rådgör med läkare eller apotekspersonal.

Kalydeco är avsett att tas via munnen. Svälj tabletten hel. Du får inte dela, tugga eller lösa upp tabletten. Tabletterna ska tas med mat som innehåller fett.

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

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

Om du har tagit för stor mängd av Kalydeco

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

Om du har glömt att ta Kalydeco

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

Om du slutar att ta Kalydeco

Ta Kalydeco så länge som din läkare rekommenderar. Sluta inte om inte din läkare säger att du ska göra det. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

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

Allvarliga biverkningar omfattar buksmärta (ont i magen) och förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodet. Kontakta genast din läkare om du får någon av dessa.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- övre luftvägsinfektion (förkylning), inklusive halsont och nästäppa
- huvudvärk
- yrsel
- diarré
- utslag
- förändringar av typen av bakterier i upphostningar

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- rinnande näsa
- ont i öronen, öronbesvär
- ringningar i öronen
- rodnad inne i örat
- åkomma i innerörat (känsla av yrsel eller att det snurrar)
- täppta bihålor
- rodnad i halsen
- bröstkörtelsvullnad
- illamående

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- täppta öron
- bröstkörtelinflammation
- bröstkörtelförstoring
- förändringar eller smärta i bröstvårtorna

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Kalydeco ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ivakaftor. Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ivakaftor.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: cellulosa mikrokristallin, laktosmonohydrat, hypromellosacetatsuccinat, kroskarmellosnatrium, natriumlaurylsulfat (E487), kolloidal silikondioxid och magnesiumstearat.
 - Dragering: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), makrogol (PEG 3350), talk, indigokarmin aluminiumlack (E132) och karnaubavax.
 - Tryckbläck: schellack, svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520) och ammoniumhydroxid.

Se slutet av avsnitt 2 – Viktig information om innehållet i Kalydeco.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

Kalydeco finns i följande förpackningsstorlekar:

- Blisterkarta med 28 filmdragerade tabletter
- Blisterförpackning med 56 filmdragerade tabletter
- Burk med 56 filmdragerade tabletter

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London W2 6BD

Storbritannien

Tfn: +44 (0) 1923 437672

Tillverkare:

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Storbritannien

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Bipacksedel: Information till patienten

Kalydeco 50 mg granulat i dospåse

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse

ivakaftor

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Kalydeco är och vad det används för

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

Kalydeco granulat används för behandling av barn med cystisk fibros (CF) i åldern 2 år och äldre som väger mindre än 25 kg och som har en av följande mutationer i *CFTR*-genen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R*.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Kalydeco

Ta inte Kalydeco

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

Varningar och försiktighet

Tala med ditt barns läkare om ditt barn har eller tidigare har haft leverbesvär. Läkaren kan behöva justera ditt barns dos.

- Man har sett förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodet hos vissa personer som får Kalydeco. Tala genast om för läkaren om ditt barn har något av följande symtom, som kan vara tecken på leverproblem:
 - smärta eller obehag i övre delen av magen på höger sida
 - gulaktig hud eller gula ögonvitor
 - förlorad aptit

- illamående eller kräkning
- mörk urin

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

- Tala med ditt barns läkare om du har fått veta att ditt barn har eller har haft en njursjukdom.
- Kalydeco rekommenderas inte till patienter som har genomgått organtransplantation.
- Grumling av ögats lins (grå starr), utan någon effekt på synen, har noterats hos en del barn och ungdomar under behandlingen.
Ditt barns läkare kan göra vissa synundersökningar före och under behandlingen med ivakaftor.

Barn

Kalydeco får inte användas till barn under 2 års ålder med regleringsmutationer, eftersom det är okänt om ivakaftor är säkert och effektivt för dessa barn.

Andra läkemedel och Kalydeco

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

- läkemedel mot svamp såsom ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol och flukonazol som används för att behandla svampinfektioner
- antibiotika såsom telitromycin, klaritromycin, erytromycin, rifampicin och rifabutin som används för att behandla bakterieinfektioner
- kramplösande läkemedel såsom fenobarbital, karbamazepin och fenytoin som används för att behandla epileptiska anfall
- växtbaserade läkemedel, såsom johannesört (*Hypericum perforatum*)
- immunhämmande läkemedel såsom ciklosporin, takrolimus, everolimus och sirolimus som används efter en organtransplantation
- hjärtglykosider såsom digoxin som används för att behandla lindrig till måttlig kronisk hjärtsvikt och en onormal hjärtrytm som kallas förmaksflimmer
- antikoagulanter såsom warfarin som används för att förhindra att blodproppar bildas eller växer till i blod och blodkärl
- läkemedel för diabetes såsom glimepirid och glipizid som används för att sänka blodssockernivåerna.

Kalydeco med mat och dryck

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Viktig information om innehållet i Kalydeco

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

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

3. Hur ditt barn tar Kalydeco

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

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

Doseringsrekommendationer för Kalydeco anges i tabell 1.

Vikt	Dos	Total daglig dos
Mindre än 14 kg	En dospåse med 50 mg granulat tas via munnen var tolfte timme tillsammans med mat som innehåller fett	100 mg
14 kg upp till 25 kg	En dospåse med 75 mg granulat tas via munnen var tolfte timme tillsammans med mat som innehåller fett	150 mg
25 kg eller mer	Se bipacksedeln för Kalydeco tabletter	

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

- Måttliga leverbesvär: dosen kan sänkas till en dospåse en gång dagligen (50 mg för barn som väger under 14 kg och 75 mg för barn som väger 14 kg till upp till 25 kg).
- Svåra leverbesvär: användning rekommenderas inte men barnets läkare avgör om det är lämpligt för ditt barn att använda detta läkemedel och i så fall måste dosen sänkas till en dospåse varannan dag (50 mg för barn som väger under 14 kg och 75 mg för barn som väger 14 kg till upp till 25 kg).

Kalydeco är avsett att tas via munnen.

Varje dospåse är endast avsedd för engångsbruk.

Hur du ger Kalydeco till ditt barn

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

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

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

Om ditt barn har tagit för stor mängd av Kalydeco

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

Om du har glömt att ge ditt barn Kalydeco

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

Om du slutar att ge ditt barn Kalydeco

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

4. Eventuella biverkningar

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

Allvarliga biverkningar omfattar buksmärta (ont i magen) och förhöjda nivåer av leverenzym i blodet. Kontakta genast ditt barns läkare om ditt barn får någon av dessa.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- övre luftvägsinfektion (förkylning), inklusive halsont och nästäppa
- huvudvärk
- yrsel
- diarré
- utslag
- förändringar av typen av bakterier i upphostningar

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- rinnande näsa
- ont i öronen, öronbesvär
- ringningar i öronen
- rodnad inne i örat
- åkomma i innerörat (känsla av yrsel eller att det snurrar)
- täppta bihålor
- rodnad i halsen
- bröstkörtelsvullnad

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- täppta öron
- bröstkörtelinflammation
- bröstkörtelförstoring
- förändringar eller smärta i bröstvårtorna

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Kalydeco ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Kalydeco 50 mg granulat i dospåse: Den aktiva substansen är ivakaftor. Varje dospåse innehåller 50 mg ivakaftor.
- Kalydeco 75 mg granulat i dospåse: Den aktiva substansen är ivakaftor. Varje dospåse innehåller 75 mg ivakaftor.
- Övriga innehållsämnena är: kolloidal kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, hypromellosacetatsuccinat, laktosmonohydrat (se avsnitt 2 – Kalydeco innehåller laktos), magnesiumstearat, mannitol, suckralos och natriumlaurylsulfat (E487).

Se slutet av avsnitt 2 – Viktig information om innehållet i Kalydeco.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kalydeco 50 mg granulat i dospåse är vita till benvita granulat.

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse är vita till benvita granulat.

Granulaten finns i dospåsar.

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

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London W2 6BD

Storbritannien

Tfn: +44 (0) 1923 437672

Tillverkare:

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Storbritannien

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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