

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg filmovertrukne tabletter
Kalydeco 150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Kalydeco 75 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 75 mg ivacaftor.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 83,6 mg lactosemonohydrat.

Kalydeco 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 150 mg ivacaftor.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 167,2 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Kalydeco 75 mg filmovertrukne tabletter

Lyseblå, kapselformede filmovertrukne tabletter, præget med "V 75" i sort blæk på den ene side og glat på den anden side (12,7 mm × 6,8 mm i en modificeret tabletform).

Kalydeco 150 mg filmovertrukne tabletter

Lyseblå, kapselformede filmovertrukne tabletter, præget med "V 150" i sort blæk på den ene side og glat på den anden side (16,5 mm × 8,4 mm i en modificeret tabletform).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kalydeco tabletter er indiceret:

- Som monoterapi til behandling af voksne, unge og børn i alderen 6 år og derover, der vejer 25 kg eller mere, med cystisk fibrose (CF), som har en *R117H-CFTR*-mutation eller en af de følgende *gating* (klasse III)-mutationer i cystisk fibrose-transmembran-konduktansregulator (*CFTR*)-genet: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R* (se pkt. 4.4 og 5.1).
- I et kombinationsregime med tezacaftor /ivacaftor tabletter til behandling af voksne, unge og børn i alderen 6 år og ældre med cystisk fibrose (CF), som er homozygot for *F508del*-mutationen, eller som er heterozygot for *F508del*-mutationen og har en af de følgende

mutationer i *CFTR*-genet: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* og *3849+10kbC→T*.

- I et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor tabletter til behandling af voksne, unge og børn i alderen 6 år og ældre med cystisk fibrose (CF), som har mindst én *F508del*-mutation i *CFTR*-genet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Kalydeco bør kun ordineres af læger med erfaring i behandling af cystisk fibrose. Hvis patientens genotype er ukendt, skal genotypebestemmelse udføres ved en præcis og valideret metode før behandlingsstart, så tilstedeværelsen af en indiceret mutation i *CFTR*-genet bekræftes (se pkt. 4.1). Hvilken fase af poly-T-varianten, der er identificeret sammen med *R117H*-mutationen, skal bestemmes i henhold til lokale kliniske anbefalinger.

Dosering

Voksne, unge og børn i alderen 6 år og ældre skal doseres ifølge tabel 1.

Tabel 1: Doseringsanbefalinger

	Morgen	Aften
Ivacaftor som monoterapi		
6 år og ældre, ≥ 25 kg	Én ivacaftor 150 mg tablet	Én ivacaftor 150 mg tablet
Ivacaftor i kombination med tezacaftor/ivacaftor		
6 år til < 12 år, < 30 kg	Én tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg tablet	Én ivacaftor 75 mg tablet
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	Én tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tablet	Én ivacaftor 150 mg tablet
12 år og ældre	Én tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tablet	Én ivacaftor 150 mg tablet
Ivacaftor i kombination med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 år til < 12 år, < 30 kg	To ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg tabletter	Én ivacaftor 75 mg tablet
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	To ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg tabletter	Én ivacaftor 150 mg tablet
12 år og ældre	To ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg tabletter	Én ivacaftor 150 mg tablet

Morgen- og aftendosen skal tages med et interval på ca. 12 timer med et fedtholdigt måltid (se Administration).

Glemt dosis

Hvis der er gået 6 timer eller mindre siden den glemte morgen- eller aftendosis, skal patienten have besked om at tage dosen så snart som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale planlagte tidspunkt. Hvis der er gået over 6 timer fra det tidspunkt, dosen normalt tages på, skal patienten have besked om at vente til den næste planlagte dosis.

Patienter, der får Kalydeco i et kombinationsregime, skal have besked om ikke at tage mere end én dosis af hvert lægemiddel på samme tid.

Anvendelse sammen med CYP3A-hæmmere

Ved administration sammen med moderate eller potente CYP3A-hæmmere, enten som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, bør dosen

reduceres (se tabel 2 for den anbefalede dosis). Doseringsintervaller skal modificeres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 4.5).

Tabel 2: Doseringsanbefalinger ved anvendelse sammen med moderate eller potente CYP3A-hæmmere

	Moderate CYP3A-hæmmere	Potente CYP3A-hæmmere
Ivacaftor som monoterapi		
6 år og ældre, ≥ 25 kg	Én morgentablet med ivacaftor 150 mg én gang dagligt. Ingen aftendosis.	Én morgentablet med ivacaftor 150 mg to gange om ugen med ca. 3 til 4 dages mellemrum. Ingen aftendosis.
Ivacaftor i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor		
6 år til < 12 år, < 30 kg	Skiftevis hver morgen: - én tablet med tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg den første dag - én tablet med ivacaftor 75 mg den næste dag Fortsæt med tabletterne skiftevis hver dag. Ingen aftendosis.	Én morgentablet med tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg to gange om ugen med ca. 3 til 4 dages mellemrum. Ingen aftendosis.
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	Skiftevis hver morgen: - én tablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg én gang dagligt den første dag - én tablet med ivacaftor 150 mg den næste dag Fortsæt med tabletterne skiftevis hver dag. Ingen aftendosis.	Én morgentablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg to gange om ugen med ca. 3 til 4 dages mellemrum. Ingen aftendosis.
12 år og ældre	Skiftevis hver morgen: - én tablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg den første dag - én tablet med ivacaftor 150 mg den næste dag Fortsæt med tabletterne skiftevis hver dag. Ingen aftendosis.	Én morgentablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg to gange om ugen med ca. 3 til 4 dages mellemrum. Ingen aftendosis.
Ivacaftor i et kombinationregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 år til < 12 år, < 30 kg	Skiftevis hver morgen: - to tabletter med ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 m g/elexacaftor 50 mg den første dag - én tablet med ivacaftor 75 mg den næste dag Fortsæt med tabletterne skiftevis hver dag. Ingen aftendosis.	To morgentabletter med ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/el exacaftor 50 mg to gange om ugen med ca. 3 til 4 dages mellemrum. Ingen aftendosis.

	Moderate CYP3A-hæmmere	Potente CYP3A-hæmmere
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	Skiftevis hver morgen: - to tabletter med ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg den første dag - én tablet med ivacaftor 150 mg den næste dag Fortsæt med tabletterne skiftevis hver dag. Ingen aftendosis.	To morgentabletter med ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg to gange om ugen med ca. 3 til 4 dages mellemrum. Ingen aftendosis.
12 år og ældre	Skiftevis hver morgen: - to tabletter med ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg den første dag - én tablet med ivacaftor 150 mg den næste dag Forsæt med tabletterne skiftevis hver dag. Ingen aftendosis.	To morgentabletter med ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg to gange om ugen med ca. 3 til 4 dages mellemrum. Ingen aftendosis.

Specielle populationer

Ældre

Meget begrænsede data er tilgængelige vedrørende ældre patienter behandlet med ivacaftor (administreret som monoterapi eller i et kombinationsregime). Der kræves ingen dosisjustering specifikt for denne patientpopulation (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der rådes til forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under eller lig med 30 ml/min), eller med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for ivacaftor som monoterapi eller i et kombinationsregime hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A).

For patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) skal dosis af ivacaftor som monoterapi reduceres til 150 mg én gang dagligt.

For patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) skal dosis af ivacaftor som monoterapi reduceres til 150 mg hver anden dag eller mindre hyppigt.

Til anvendelse som en aftendosis i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor se tabel 3 for anbefalinger til doseringsregimer.

Tabel 3: Doseringsanbefalinger for patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion

	Moderat (Child-Pugh klasse B)	Svært (Child-Pugh klasse C)
Ivacaftor som monoterapi		
6 år eller ældre, ≥ 25 kg	<p>Én morgentablet med ivacaftor 150 mg én gang dagligt.</p> <p>Ingen aftendosis.</p>	<p>Bør ikke anvendes, medmindre fordelene forventes at opveje risiciene.</p> <p>Ved anvendelse: én morgentablet med ivacaftor 150 mg hver anden dag eller mindre hyppigt.</p> <p>Doseringsintervallet skal modificeres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet.</p> <p>Ingen aftendosis.</p>
Ivacaftor i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor		
6 år til < 12 år, < 30 kg	<p>Én morgentablet med tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg én gang dagligt.</p> <p>Ingen aftendosis.</p>	<p>Bør ikke anvendes, medmindre fordelene forventes at opveje risiciene.</p> <p>Ved anvendelse: én morgentablet med tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg én gang dagligt eller mindre hyppigt.</p> <p>Doseringsintervallet skal modificeres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet.</p> <p>Ingen aftendosis.</p>
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	<p>Én morgentablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg én gang dagligt.</p> <p>Ingen aftendosis.</p>	<p>Bør ikke anvendes, medmindre fordelene forventes at opveje risiciene.</p> <p>Ved anvendelse: én morgentablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg én gang dagligt eller mindre hyppigt.</p> <p>Doseringsintervallet skal modificeres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet.</p> <p>Ingen aftendosis.</p>
12 år eller ældre	<p>Én morgentablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg én gang dagligt.</p> <p>Ingen aftendosis.</p>	<p>Bør ikke anvendes, medmindre fordelene forventes at opveje risiciene.</p> <p>Ved anvendelse: én morgentablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg én gang dagligt eller mindre hyppigt.</p> <p>Doseringsintervallet skal modificeres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet.</p> <p>Ingen aftendosis.</p>

	Moderat (Child-Pugh klasse B)	Svært (Child-Pugh klasse C)
Ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 år til < 12 år, < 30 kg	Bør ikke anvendes. Anvendelse bør kun overvejes, hvis der er et klart medicinsk behov, og fordelene forventes at opveje risiciene. Hvis det anvendes: Skift hver dag mellem to tabletter med ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/el exacaftor 50 mg og én tablet med ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/el exacaftor 50 mg. Ingen aftendosis.	Bør ikke anvendes.
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	Bør ikke anvendes. Anvendelse bør kun overvejes, hvis der er et klart medicinsk behov, og fordelene forventes at opveje risiciene. Hvis det anvendes: Skift hver dag mellem to tabletter med ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ele xacaftor 100 mg og én tablet med ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ele xacaftor 100 mg. Ingen aftendosis.	Bør ikke anvendes.
12 år eller ældre	Bør ikke anvendes. Anvendelse bør kun overvejes, hvis der er et klart medicinsk behov, og fordelene forventes at opveje risiciene.* Hvis det anvendes: Skift hver dag mellem to tabletter med ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ele xacaftor 100 mg og én tablet med ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg. Ingen aftendosis.	Bør ikke anvendes.*

* Se pkt. 4.4 og 4.8

Pædiatrisk population

Ivacaftors sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos børn under 4 måneder som monoterapi og heller ikke i kombination med tezacaftor/ivacaftor hos børn under 6 år eller i kombination med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor hos børn under 6 år. Der foreligger ingen data.

Der foreligger begrænsede data hos patienter under 6 år med en *R117H*-mutation i *CFTR*-genet. Foreliggende data hos patienter i alderen 6 år og ældre er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administration

Oral anvendelse.

Patienterne skal instrueres i at sluge tabletterne hele. Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles, før de sluges, da der aktuelt ikke foreligger nogen kliniske data til understøtning af andre administrationsmetoder.

Ivacaftor tabletter skal tages sammen med fedtholdig mad.

Mad eller drikke, der indeholder grapefrugt, bør undgås under behandlingen (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kun patienter med CF, som havde en *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* *gating*-mutation (klasse III), *G970R* eller *R117H*-mutation i mindst én allel på *CFTR*-genet, blev inkluderet i studie 1, 2, 5 og 6 (se pkt. 5.1).

I studie 5 var fire patienter med *G970R*-mutationen inkluderet. Hos tre ud af fire patienter var ændringen i sved-chlorid-testen <5 mmol/l, og denne gruppe udviste ikke en klinisk relevant forbedring i FEV₁ efter 8 ugers behandling. Klinisk virkning hos patienter med *G970R*-mutationen i *CFTR*-genet kunne ikke klarlægges (se pkt. 5.1).

Resultater for virkning fra et fase 2-studie hos patienter med CF, som er homozygote for *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet, viste ingen statistisk signifikant forskel i FEV₁ i løbet af 16-ugers behandling med ivacaftor, sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1). Derfor bør ivacaftor som monoterapi ikke anvendes til disse patienter.

Der er påvist mindre evidens for en positiv virkning af ivacaftor hos patienter med en *R117H-7T*-mutation, som er forbundet med sygdom af mindre sværhedsgrad, i studie 6 (se pkt. 5.1).

Ivacaftor i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor må ikke ordineres til patienter med CF, som er heterozygote for *F508del*-mutationen og har en anden *CFTR*-mutation, der ikke er anført i pkt. 4.1.

Forhøjede aminotransferaser og leverskade

Hos en patient med cirrose og portal hypertension er der blevet rapporteret leversvigt, der førte til transplantation, mens patienten fik ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Anvendes med forsigtighed hos patienter med eksisterende fremskreden leversygdom (f.eks. cirrose, portal hypertension) og kun, hvis fordele forventes at opveje risici. Hvis det anvendes til disse patienter, skal de overvåges nøje, efter behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Moderate forhøjelser af aminotransferaser (alaninaminotransferase [ALAT] eller aspartataminotransferase [ASAT]) er almindelige hos personer med CF. Der er blevet observeret forhøjelser af aminotransferaser hos nogle patienter i behandling med ivacaftor som monoterapi og i kombinationsregimer med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Hos patienter, der tager ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, er disse forhøjelser nogle gange blevet forbundet med samtidige forhøjelser i totalt bilirubin. Derfor anbefales vurderinger af aminotransferaser (ALAT og ASAT) og totalt bilirubin for alle patienter, før ivacaftor påbegyndes, hver 3. måned i løbet af det første års behandling og derefter årligt. For alle patienter med tidligere leversygdom eller forhøjede aminotransferaser bør der overvejes en hyppigere monitorering af

leverfunksionsprøverne. I tilfælde af signifikante forhøjelser af aminotransferaser (f.eks. patienter med ALAT eller ASAT $> 5 \times$ den øvre normalgrænse (ULN) eller ALAT eller ASAT $> 3 \times$ ULN med bilirubin $> 2 \times$ ULN) bør doseringen afbrydes, og laboratorieprøver skal følges nøje, indtil anomalierne har fortaget sig. Efter aminotransferaseforhøjelserne er vendt tilbage til normalen, bør fordele og risici ved at genoptage behandlingen overvejes (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ivacaftor, enten som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor, bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion, medmindre fordelene forventes at opveje risiciene. Patienter med svært nedsat leverfunktion bør ikke behandles med ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Se tabel 3 og pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bør ikke anvendes til patienter med moderat nedsat leverfunktion. Behandling bør kun overvejes, hvis der er et klart medicinsk behov, og fordelene forventes at opveje risiciene. Hvis det anvendes, skal det ske med forsigtighed ved en reduceret dosis (se tabel 3 og pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed, når ivacaftor, enten som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter efter organtransplantation

Ivacaftor, enten som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, er ikke blevet undersøgt hos patienter med CF, som har gennemgået organtransplantation. Derfor bør det ikke anvendes til patienter, der har gennemgået en transplantation. Se pkt. 4.5 for interaktioner med ciclosporin eller tacrolimus.

Udslætshændelser

Hypigheden af udslætshændelser med ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor var højere hos kvinder end hos mænd, især hos kvinder, der tog hormonal kontraktion. Det kan ikke udelukkes, at hormonal kontraktion spiller en rolle i forekomsten af udslæt. For patienter, der tager hormonal kontraktion og udvikler udslæt, bør det overvejes at afbryde behandlingen med ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor og hormonal kontraktion. Når udslættet er forsvundet, bør det overvejes, om det er hensigtsmæssigt at genoptage ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor uden hormoneal kontraktion. Hvis udslættet ikke kommer igen, kan genoptagelse af hormonal kontraktion overvejes (se pkt. 4.8).

Lægemedelinteraktioner

CYP3A-induktorer

Ekspoeningen for ivacaftor reduceres signifikant, og ekspoeningerne for elexacaftor og tezacaftor forventes at falde ved samtidig anvendelse af CYP3A-induktorer, hvilket muligvis resulterer i nedsat virkning af ivacaftor, derfor bør ivacaftor (som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) ikke administreres sammen med potente CYP3A-induktorer (se pkt. 4.5).

CYP3A-hæmmere

Ekspoeningen for ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor forøges ved administration sammen med potente eller moderate CYP3A-hæmmere. Dosis af ivacaftor (som monoterapi eller i et

kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) skal justeres ved anvendelse sammen med potente eller moderate CYP3A-hæmmere (se tabel 2 og pkt. 4.2 og 4.5).

Pædiatrisk population

Tilfælde af ikke medfødte uigennemsigtheder af linsen/grå stær, der ikke påvirker synet, er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter i behandling med ivacaftor og ivacaftor-indeholdende regimer. Selvom andre risikofaktorer var til stede i nogle tilfælde (såsom anvendelse af kortikosteroider og eksponering for stråling), kan det ikke udelukkes, at en mulig risiko kan tilskrives behandlingen med ivacaftor. Oftalmologiske undersøgelser ved start af behandlingen og som opfølgning anbefales hos pædiatriske patienter, der påbegynder behandling med ivacaftor enten som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (se pkt. 5.3).

Lactose-indhold

Kalydeco indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium-indhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ivacaftor er et substrat for CYP3A4 og CYP3A5. Det er en svag hæmmer af CYP3A og P-gp og en potentiel hæmmer af CYP2C9. *In vitro*-studier har vist, at ivacaftor ikke er et substrat for P-gp.

Lægemidler, der påvirker farmakokinetikken for ivacaftor

CYP3A-induktorer

Administration af ivacaftor sammen med rifampicin, en potent CYP3A-induktor, nedsatte eksponeringen for ivacaftor (AUC) med 89 % og nedsatte hydroxymethyl-ivacaftor (M1) i mindre grad end ivacaftor. Administration af ivacaftor (som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) sammen med potente CYP3A-induktorer, såsom rifampicin, rifabutin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og perikon (*Hypericum perforatum*), bør undgås (se pkt. 4.4).

Ingen dosisjustering er nødvendig, når ivacaftor (som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) anvendes sammen med moderate eller svage CYP3A-induktorer.

CYP3A-hæmmere

Ivacaftor er et følsomt CYP3A-substrat. Administration sammen med ketoconazol, en potent CYP3A-hæmmer, øgede eksponeringen for ivacaftor (målt som arealet under kurven [AUC]) 8,5 gange og øgede M1 i mindre grad end ivacaftor. Reduktion af ivacaftor-dosis (som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) anbefales ved administration sammen med potente CYP3A-hæmmere, såsom ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telithromycin og clarithromycin (se tabel 2 og pkt. 4.2 og 4.4).

Administration sammen med fluconazol, en moderat CYP3A-hæmmer, øgede eksponeringen for ivacaftor 3 gange og øgede M1 i mindre grad end ivacaftor. Reduktion af ivacaftor-dosis (som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) anbefales til patienter, der samtidig behandles med moderate CYP3A-hæmmere, såsom fluconazol, erythromycin og verapamil (se tabel 2 og pkt. 4.2 og 4.4).

Administration af ivacaftor sammen med grapefrugtjuice, der indeholder et eller flere stoffer, som hæmmer CYP3A moderat, kan øge eksponeringen for ivacaftor. Mad eller drikke, der indeholder grapefrugt, bør undgås under behandling med ivacaftor (som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, se pkt. 4.2).

Ivacaftors potentiale til at interagere med transportører

In vitro-studier har vist, at ivacaftor ikke er et substrat for OATP1B1 eller OATP1B3. Ivacaftor og dets metabolitter er substrater for BCRP *in vitro*. Som følge af den høje intrinsiske permeabilitet og lave sandsynlighed for at blive udskilt intakt forventes samtidig administration af BCRP-hæmmere ikke at ændre eksponeringen for ivacaftor og M1-IVA, mens potentielle ændringer i M6-IVA-eksponeringer ikke forventes at være klinisk relevante.

Ciprofloxacin

Administration af ciprofloxacin sammen med ivacaftor påvirkede ikke eksponeringen for ivacaftor. Dosisjustering er ikke nødvendig, når ivacaftor (som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) administreres sammen med ciprofloxacin.

Lægemidler, der påvirkes af ivacaftor

Administration af ivacaftor kan forøge den systemiske eksponering af lægemidler, som er følsomme CYP2C9- og/eller P-gp- og/eller CYP3A-substrater, hvilket kan forøge eller forlænge deres terapeutiske virkning og bivirkninger.

CYP2C9-substrater

Ivacaftor kan hæmme CYP2C9. Derfor anbefales det, at den internationale, normaliserede ratio (INR) overvåges ved administration af warfarin sammen med ivacaftor (som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Andre lægemidler, hvor eksponeringen kan være øget, omfatter glimepirid og glipizid. Disse lægemidler skal anvendes med forsigtighed.

Digoxin og andre P-gp-substrater

Administration sammen med digoxin, et følsomt P-gp-substrat, øgede eksponeringen for digoxin 1,3 gange, i overensstemmelse med ivacaftors svage P-gp-hæmning. Administration af ivacaftor (som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) kan forøge den systemiske eksponering af lægemidler, som er følsomme P-gp-substrater, hvilket kan forøge eller forlænge deres terapeutiske virkning og bivirkninger. Ved brug sammen med digoxin eller andre substrater for P-gp med et snævert terapeutisk indeks, såsom ciclosporin, everolimus, sirolimus eller tacrolimus, skal der udvises forsigtighed med passende overvågning.

CYP3A-substrater

Administration sammen med (oral) midazolam, et følsomt CYP3A-substrat, øger eksponeringen for midazolam 1,5 gange, i overensstemmelse med ivacaftors svage CYP3A-hæmning. En dosisjustering af CYP3A-substrater, såsom midazolam, alprazolam, diazepam eller triazolam, er ikke nødvendig, når disse administreres sammen med ivacaftor (som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor).

Hormonel kontraception

Ivacaftor (som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) er blevet undersøgt sammen med oral kontraception indeholdende

østrogen/progesteron, og der blev ikke fundet nogen signifikant indvirkning på eksponeringen for det orale kontræptivum. Derfor er dosisjustering af oral kontræption ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af ivacaftor til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør ivacaftor undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om ivacaftor og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakokinetiske data fra dyr har vist udskillelse af ivacaftor i mælken hos diegivende hunrotter. Som sådan kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med ivacaftor seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om ivacaftors mulige virkning på fertiliteten hos mennesker. Ivacaftor havde en virkning på fertiliteten hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ivacaftor påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ivacaftor kan forårsage svimmelhed (se pkt. 4.8), og patienter, der oplever svimmelhed, bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne aftager.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger, som patienter i alderen 6 år og derover, der fik ivacaftor, oplevede, er hovedpine (23,9 %), orofaryngeale smerter (22,0 %), infektion i de øvre luftveje (22,0 %), tilstoppet næse (20,2 %), abdominalsmerter (15,6 %), nasofaryngitis (14,7 %), diarré (12,8 %), svimmelhed (9,2 %), udslæt (12,8 %) og bakterier i spyt (12,8 %). Stigninger i aminotransferaser opstod hos 12,8 % af de ivacaftor-behandlede patienter *versus* 11,5 % af de placebobehandlede patienter.

Hos patienter i alderen 2 til under 6 år var de mest almindelige bivirkninger tilstoppet næse (26,5 %), infektion i de øvre luftveje (23,5 %), stigninger i aminotransferaser (14,7 %), udslæt (11,8 %) og bakterier i spyt (11,8 %).

Alvorlige bivirkninger hos patienter, der fik ivacaftor, omfattede abdominalsmerter og stigninger i aminotransferaser (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Tabel 4 angiver de bivirkninger, der sås med ivacaftor-monoterapi i kliniske studier (placebokontrollerede og ikke kontrollerede studier), hvori længden af eksponeringen for ivacaftor var fra 16 uger til 144 uger. Andre bivirkninger observeret med ivacaftor i et kombinationsregime med

tezacaftor/ivacaftor og/eller i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor er også angivet i tabel 4. Hyppigheden af bivirkningerne er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De mest alvorlige bivirkninger er angivet først.

Tabel 4: Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion af de øvre luftveje	meget almindelig
	Nasofaryngitis	meget almindelig
	Influenza [†]	almindelig
	Rhinitis	almindelig
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi [†]	almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	meget almindelig
	Svimmelhed	meget almindelig
Øre og labyrint	Øresmerter	almindelig
	Øreproblemer	almindelig
	Tinnitus	almindelig
	Hyperæmi af trommehinde	almindelig
	Vestibulær sygdom	almindelig
	Tilstoppet øre	ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Orofaryngeale smerter	meget almindelig
	Tilstoppet næse	meget almindelig
	Unormal vejrtrækning [†]	almindelig
	Rhinoré [†]	almindelig
	Tilstoppede bihuler	almindelig
	Faryngealt erytem	almindelig
	Pibende vejrtrækning [†]	almindelig
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter	meget almindelig
	Diarré	meget almindelig
	Øvre abdominalsmerter [†]	almindelig
	Flatulens [†]	almindelig
	Kvalme*	almindelig
Lever og galdeveje	Stigninger i aminotransferaser	meget almindelig
	Forhøjet alaninaminotransferase [†]	almindelig
	Forhøjet aspartataminotransferase [†]	almindelig
	Lever-skade [^]	ikke kendt
	Forhøjet totalt bilirubin [^]	ikke kendt
Hud og subkutane væv	Udslæt	meget almindelig
	Akne [†]	almindelig
	Pruritus [†]	almindelig
Det reproduktive system og mammae	Knude i bryst	almindelig
	Brystinflammation	ikke almindelig
	Gynækomasti	ikke almindelig
	Sygdom i brystvorter	ikke almindelig
	Smerter i brystvorter	ikke almindelig

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Undersøgelser	Bakterier i sputum	meget almindelig
	Forhøjet blod-kreatinfosfokinase [†]	almindelig
	Forhøjet blodtryk [†]	ikke almindelig

* Bivirkning og hyppighed rapporteret fra kliniske studier med ivacaftor i kombination med tezacaftor/ivacaftor

† Bivirkning og hyppighed rapporteret fra kliniske studier med ivacaftor i kombination med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

^ Leverskade (forhøjet ALAT og ASAT og totalt bilirubin) indberettet efter markedsføring med ivacaftor i kombination med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Dette omfattede også leversvigt, der førte til transplantation hos en patient med eksisterende cirrose og portal hypertension. Hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Aminotransferaseforhøjelser

I løbet af de 48 ugers placebokontrollerede studier 1 og 2 af ivacaftor som monoterapi hos patienter i alderen 6 år og derover var forekomsten af maksimal aminotransferase (ALAT eller ASAT) >8 , >5 eller $>3 \times$ øverste normal værdi (ULN) hhv. 3,7 %, 3,7 % og 8,3 % hos ivacaftor-behandlede patienter, og 1,0 %, 1,9 % og 8,7 % hos placebobehandlede patienter. To patienter, en på placebo og en på ivacaftor seponerede permanent behandlingen som følge af forhøjede aminotransferaser, hver $>8 \times$ ULN. Ingen ivacaftor-behandlede patienter oplevede en aminotransferase-forhøjelse $>3 \times$ ULN forbundet med forhøjet total bilirubin $>1,5 \times$ ULN. Hos ivacaftor-behandlede patienter vendte de fleste aminotransferase-forhøjelser på op til $5 \times$ ULN tilbage til normalen uden behandlingsafbrydelse. Ivacaftor-doseringen blev afbrudt hos de fleste patienter med aminotransferase-forhøjelser $>5 \times$ ULN. I alle de tilfælde, hvor doseringen blev afbrudt som følge af forhøjede aminotransferaser og efterfølgende genoptaget, kunne doseringen med ivacaftor genoptages med godt resultat (se pkt. 4.4).

I løbet af de placebokontrollerede fase 3-studier (op til 24 uger) af tezacaftor/ivacaftor var forekomsten af maksimale aminotransferaseniveauer (ALAT eller ASAT) >8 , >5 eller $>3 \times$ ULN 0,2 %, 1,0 % og 3,4 % hos patienter behandlet med tezacaftor/ivacaftor og 0,4 %, 1,0 % og 3,4 % hos placebobehandlede patienter. Én patient (0,2 %) i behandling og 2 patienter (0,4 %), der fik placebo, seponerede behandlingen permanent på grund af forhøjede aminotransferaser. Ingen patienter behandlet med tezacaftor/ivacaftor oplevede en forhøjelse af aminotransferaser $>3 \times$ ULN forbundet med forhøjet total bilirubin $>2 \times$ ULN.

I løbet af det 24-ugers placebokontrollerede fase 3-studie af ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor var disse tal 1,5 %, 2,5 % og 7,9 % hos patienter behandlet med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor og 1,0 %, 1,5 % og 5,5 % hos placebobehandlede patienter. Forekomsten af bivirkninger med aminotransferaseforhøjelser var 10,9 % hos patienter behandlet med ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor og 4,0 % hos placebobehandlede patienter. Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af behandlingsseponering som følge af forhøjede aminotransferaser (se pkt. 4.4).

Udslætshændelser

Der er observeret udslætshændelser, generelt af en let til moderat sværhedsgrad, ved anvendelse af ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Disse er forekommet hyppigere hos kvindelige behandlede patienter (16,3 %) og hos de, der tog hormonel kontraception (20,5 %). Se pkt. 4.4.

Forhøjet kreatinfosfokinase

Generelt forbigående og asymptomatiske forhøjelser af kreatinfosfokinase er observeret hos patienter behandlet med ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, som ikke førte til seponering af behandlingen.

Forhøjet blodtryk

Der er observeret en stigning fra *baseline* i gennemsnitligt systolisk og diastolisk blodtryk på henholdsvis 3,5 mmHg og 1,9 mmHg hos patienter behandlet med ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsdata for ivacaftor som monoterapi er evalueret for 6 patienter i alderen 4 måneder til under 6 måneder, 11 patienter i alderen 6 måneder til under 12 måneder, 19 patienter i alderen 12 måneder til under 24 måneder, 34 patienter i alderen 2 til under 6 år, for 61 patienter i alderen 6 til under 12 år og for 94 patienter i alderen 12 år til under 18 år.

Sikkerhedsprofilen for ivacaftor (som monoterapi eller i et kombinationsregime) er generelt ensartet blandt pædiatriske patienter og svarer endvidere til voksne patienter.

Forekomsten af aminotransferaseforhøjelser (ALAT eller ASAT) observeret i studierne 2, 5 og 6 (patienter i alderen 6 til under 12 år), studie 7 (patienter i alderen 2 til under 6 år) og studie 8 (patienter i alderen 6 til under 24 måneder) er angivet i tabel 5. I de placebokontrollerede studier var forekomsten af aminotransferaseforhøjelser tilsvarende for behandling med ivacaftor (15,0 %) og placebo (14,6 %). Maksimale LFT-forhøjelser var generelt højere hos pædiatriske patienter end hos ældre patienter. For alle populationer returnerede maksimale LFT-forhøjelser til *baseline*-niveauer efter afbrydelse, og i næsten alle de tilfælde, hvor doseringen blev afbrudt som følge af forhøjede aminotransferaser og derefter blev genoptaget, kunne doseringen med ivacaftor genoptages med godt resultat (se pkt. 4.4). Der blev observeret tilfælde, der tydede på positiv rechallenge. I studie 7 blev ivacaftor permanent seponeret hos én patient. I studie 8 var der ingen patienter, der havde forhøjet total bilirubin eller seponerede behandlingen med ivacaftor på grund af aminotransferaseforhøjelser i nogen af alderskohorterne (se pkt. 4.4 for behandling af forhøjede aminotransferaser).

Tabel 5: Aminotransferaseforhøjelser hos patienter i alderen 4 måneder til < 12 år behandlet med ivacaftor som monoterapi

	n	% patienter > 3 × ULN	% patienter > 5 × ULN	% patienter > 8 × ULN
6 til < 12 år	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 til < 6 år	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 til < 24 måneder	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 til < 12 måneder	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 til < 6 måneder	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot for en overdosis af ivacaftor. Behandling af en overdosis består af generel støttebehandling, herunder monitorering af vitale tegn, leverfunktionsprøver og observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på respirationssystemet, ATC-kode: R07AX02

Virkningsmekanisme

Ivacaftor er en potentiator for CFTR-proteinet, dvs. at ivacaftor *in vitro* øger *gating*-aktiviteten i CFTR-kanalen, så chloridtransporten øges, ved specificerede *gating*-mutationer (som anført i pkt. 4.1) med nedsat sandsynlighed for åbning af kanalen (*gating*) sammenlignet med normal CFTR. Ivacaftor potenserer desuden sandsynligheden for åbning af kanalen ved R177H-CFTR, som både medfører lav sandsynlighed for åbning af kanalen og nedsat strømamplitude (ledeevne) i kanalen. G970R-mutationen forårsager en *splicing*-defekt, der fører til kun lidt eller intet CFTR-protein på celleoverfladen, hvilket kan forklare de observerede resultater hos personer med denne mutation i studie 5 (se Farmakodynamisk virkning og Klinisk virkning og sikkerhed).

In vitro-respons set i *patch clamp*-eksperimenter med en enkelt kanal, der anvender membranudsnit fra gnaverceller, der udtrykker muterede CFTR-former, stemmer ikke nødvendigvis overens med *in vivo* farmakodynamisk respons (f.eks. sved-chlorid) eller klinisk fordel. Den nøjagtige mekanisme, der får ivacaftor til at potensere *gating*-aktiviteten for normale og visse muterede CFTR-former i dette system, er ikke blevet fuldstændigt belyst.

Farmakodynamisk virkning

Ivacaftor som monoterapi

I studie 1 og 2 hos patienter med G551D-mutationen i et allel på CFTR-genet førte ivacaftor til en hurtig (15 dages), betydelig (den gennemsnitlige ændring i sved-chloridkoncentration fra *baseline* til og med uge 24 var hhv. -48 mmol/l [95 % CI -51, -45] og -54 mmol/l [95 % CI -62, -47]) og vedvarende (til og med 48 uger) reduktioner i sved-chloridkoncentrationen.

I studie 5, del 1 hos patienter, som havde en non-G551D *gating*-mutation i CFTR-genet, førte behandling med ivacaftor til en hurtig (15 dage) og betydelig gennemsnitlig ændring fra *baseline* i sved-chlorid på -49 mmol/l (95 % CI -57; -41) til og med 8 ugers behandling. Hos patienter med G970R-CFTR-mutation var den gennemsnitlige (SD) absolutte ændring i sved-chlorid ved uge 8 imidlertid -6,25 (6,55) mmol/l. Resultaterne i del 2 af studiet svarede til resultaterne i del 1. Ved 4-ugers-opfølgingsbesøget (4 uger efter afslutning af dosering med ivacaftor) bevægede middelværdierne for sved-chlorid for hver gruppe sig mod niveauerne før behandling.

I studie 6 hos patienter i alderen 6 år eller ældre med CF, som havde en R117H-mutation i CFTR-genet, var behandlingsforskellen i gennemsnitlig ændring i sved-chlorid fra *baseline* til og med uge 24 i behandlingsforløbet -24 mmol/l (95 % CI -28; -20). I en aldersopdelt undergruppeanalyse var behandlingsforskellen -21,87 mmol/l (95 % CI: -26,46; -17,28) hos patienter i alderen 18 år eller ældre og -27,63 mmol/l (95 % CI: -37,16; -18,10) hos patienter i alderen 6 til 11 år. To patienter i alderen 12 til 17 år indgik i dette studie.

Ivacaftor i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor

Hos patienter, der er homozygote for F508del-mutationen, var behandlingsforskellen mellem ivacaftor i kombination med tezacaftor/ivacaftor og placebo i gennemsnitlig absolut ændring fra *baseline* i sved-chlorid til og med uge 24 -10,1 mmol/l (95 % CI: -11,4; -8,8).

Hos patienter, der er heterozygote for F508del-mutationen og en anden mutation forbundet med residual CFTR-aktivitet var behandlingsforskellen i gennemsnitlig absolut ændring fra *baseline* i sved-

chlorid til og med uge 8 -9,5 mmol/l (95 % CI: -11,7; -7,3) mellem tezacaftor/ivacaftor og placebo og -4,5 mmol/l (95 % CI: -6,7; -2,3) mellem ivacaftor og placebo.

Hos patienter i alderen 6 til under 12 år, som var homozygote eller heterozygote for *F508del*-mutationen og en anden mutation forbundet med resterende CFTR-aktivitet, var den gennemsnitlige absolutte ændring i svedchlorid fra *baseline* ved uge 8 -12,3 mmol/l (95 % CI: -15,3; -9,3) i tezacaftor/ivacaftor-gruppen.

Ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Hos patienter med en *F508del*-mutation på den ene allel og en mutation på den anden allel, der forudsiger enten ingen produktion af et CFTR-protein eller et CFTR-protein, der ikke transporterer chlorid og ikke reagerer på ivacaftor og tezacaftor/ivacaftor (minimalfunktionsmutation) *in vitro*, var behandlingsforskellen for ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sammenlignet med placebo for gennemsnitlig absolut ændring i sved-chlorid fra *baseline* til og med uge 24 -41,8 mmol/l (95 % CI: -44,4; -39,3).

Hos patienter, der var homozygote for *F508del*-mutationen, var behandlingsforskellen for ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sammenlignet med tezacaftor/ivacaftor for gennemsnitlig absolut ændring i sved-chlorid fra *baseline* ved uge 4 -45,1 mmol/l (95 % CI: -50,1; -40,1).

Hos patienter, der var heterozygote for *F508del*-mutationen og en mutation på den anden allel med en *gating*-defekt eller residual CFTR-aktivitet, var behandlingsforskellen for ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sammenlignet med kontrolgruppen (gruppen med ivacaftor som monoterapi plus gruppen med tezacaftor/ivacaftor) for gennemsnitlig absolut ændring i sved-chlorid fra *baseline* til og med uge 8 -23,1 mmol/l (95 % CI: -26,1; -20,1).

Hos patienter i alderen 6 år til under 12 år, der var homozygote for *F508del*-mutationen eller heterozygote for *F508del*-mutationen og en minimalfunktionsmutation, var den gennemsnitlige absolutte ændring i sved-chlorid fra *baseline* (n=62) til og med uge 24 (n=60) -60,9 mmol/l (95 % CI: -63,7; -58,2)*. Den gennemsnitlige absolutte ændring i sved-chlorid fra *baseline* til og med uge 12 (n=59) var -58,6 mmol/l (95 % CI: -61,1; -56,1).

* Ikke alle deltagere, der var inkluderet i analyserne, havde tilgængelige data ved alle opfølgingsbesøg, især fra uge 16 og frem. Muligheden for indsamling af data i uge 24 var besværliggjort af COVID-19-pandemien. Uge 12-data var mindre påvirket af pandemien.

Klinisk virkning og sikkerhed

Ivacaftor som monoterapi

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

Ivacaftors virkning er blevet evalueret i to fase 3 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenter-studier med klinisk stabile patienter med CF, som havde *G551D*-mutationen i *CFTR*-genet på mindst 1 allel, og havde FEV₁ ≥40 % af forventet værdi.

Patienter i begge studier blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten at få 150 mg ivacaftor eller placebo hver 12 time sammen med fedtholdig mad i 48 uger i tillæg til deres ordinerede CF-behandlinger (f.eks. tobramycin, dornase alfa). Brugen af inhaleret hypertenisk natriumchlorid var ikke tilladt.

Studie 1 evaluerede 161 patienter, som var i alderen 12 år eller derover. 122 (75,8 %) patienter havde *F508del*-mutationen i den anden allel. Ved starten af studiet anvendte patienterne i placebogruppen nogle lægemidler med en større hyppighed end i ivacaftor-gruppen. Disse lægemidler omfattede dornase alfa (73,1 % *versus* 65,1 %), salbutamol (53,8 % *versus* 42,2 %), tobramycin (44,9 % *versus* 33,7 %) og salmeterol/fluticason (41,0 % *versus* 27,7 %). Ved *baseline* var den gennemsnitlige forventede FEV₁ 63,6 % (interval: 31,6 % til 98,2 %), og gennemsnitsalderen var 26 år (interval: 12 til 53 år).

Studie 2 evaluerede 52 patienter, som var i alderen 6 til 11 år ved screening. Den gennemsnitlige (SD) kropsvægt var 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8 %) patienter havde *F508del*-mutationen i den anden allel. Ved *baseline* var den gennemsnitlige forventede FEV₁ 84,2 % (interval: 44,0 % til 133,8 %), og gennemsnitsalderen var 9 år (interval: 6 til 12 år). 8 (30,8 %) patienter i placebo-gruppen og 4 (15,4 %) patienter i ivacaftor-gruppen havde en FEV₁ under 70 % af den forventede ved *baseline*.

Det primære endepunkt for virkning i begge studier var den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i procent af forventet FEV₁ til og med 24 ugers behandling.

Forskellen ved behandling med ivacaftor og placebo med hensyn til den gennemsnitlige absolutte ændring (95 % CI) i procent af forventet FEV₁ fra *baseline* til og med uge 24 var 10,6 procentpoints (8,6; 12,6) i studie 1 og 12,5 procentpoints (6,6; 18,3) i studie 2. Forskellen ved behandling med ivacaftor og placebo med hensyn til den gennemsnitlige relative ændring (95 % CI) i procent af forventet FEV₁ fra *baseline* til og med uge 24 var 17,1 % (13,9; 20,2) i studie 1 og 15,8 % (8,4; 23,2) i studie 2. Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* til og med uge 24 i FEV₁ (l) var 0,37 l i ivacaftor-gruppen og 0,01 l i placebo-gruppen i studie 1, og 0,30 l i ivacaftor-gruppen og 0,07 l i placebo-gruppen i studie 2. I begge studier sås der hurtigt forbedringer i FEV₁ (dag 15), og de varede ved til og med 48 uger.

Behandlingsforskellen mellem ivacaftor og placebo for den gennemsnitlige absolutte ændring (95 % CI) i procent af forventet FEV₁ fra *baseline* til og med uge 24 hos patienter fra 12 til 17 år i studie 1 var 11,9 procentpoint (5,9; 17,9). Behandlingsforskellen mellem ivacaftor og placebo for den gennemsnitlige absolutte ændring (95 % CI) i procent af forventet FEV₁ fra *baseline* til og med uge 24 hos patienter med forventet FEV₁ ved *baseline* over 90 % i studie 2 var 6,9 procentpoint (-3,8; 17,6).

Resultaterne for klinisk relevante sekundære endepunkter er vist i tabel 6.

Tabel 6: Ivacaftors virkning på andre endepunkter for virkning i studie 1 og 2

Endepunkt	Studie 1		Studie 2	
	Behandlings-forskel ^a (95 % CI)	P-værdi	Behandlings-forskel ^a (95 % CI)	P-værdi
Gennemsnitlig absolut ændring fra <i>baseline</i> i CFQ-R^b respiratory domain score (points)^c				
Til og med uge 24	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Til og med uge 48	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativ risiko for lungeforværring				
Til og med uge 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Til og med uge 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Gennemsnitlig absolut ændring fra <i>baseline</i> i kropsvægt (kg)				
Ved uge 24	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Ved uge 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Gennemsnitlig absolut ændring fra <i>baseline</i> i BMI (kg/m²)				
Ved uge 24	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Ved uge 48	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003

Endepunkt	Studie 1		Studie 2	
	Behandlings-forskel ^a (95 % CI)	P-værdi	Behandlings-forskel ^a (95 % CI)	P-værdi
Gennemsnitlig ændring fra baseline i z-scores				
Vægt-for-alder z-score ved uge 48 ^c	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
BMI-for-alder z-score ved uge 48 ^c	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

CI: konfidensinterval, NA: ikke analyseret på grund af en lav forekomst af hændelserne

^a Behandlingsforskel=ivacaftors virkning – placebo virkning

^b CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* er et sygdomsspecifikt, sundhedsrelateret mål for livskvalitet for CF.

^c Studie 1-data var samlet fra CFQ-R for voksne/unge og CFQ-R for børn fra 12 til 13 år. Studie 2-data blev opnået fra CFQ-R for børn fra 6 til 11 år.

^d Hazard ratio for tid til første lungeforværring

^e Hos personer under 20 år (CDC vækstkurver)

Studie 5: studie hos patienter med CF med non-G551D gating-mutationer

Studie 5 var et fase 3, todelt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret overkrydsningsstudie (del 1), efterfulgt af en 16-ugers åben forlængelsesperiode (del 2), til at evaluere ivacaftors virkning og sikkerhed hos CF-patienter i alderen 6 år og derover, som har en *G970R* eller non-*G551D* gating-mutation i *CFTR*-genet (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* eller *G1349D*).

I del 1 blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten 150 mg ivacaftor eller placebo hver 12 time sammen med fedtholdig mad i 8 uger i tillæg til deres ordinerede behandlinger mod CF, og de overkrydsede til den anden behandling i andre 8 uger efter en 4- til 8-ugers udvaskningsperiode. Anvendelse af inhaleret hypertont saltvand var ikke tilladt. I del 2 fik alle patienter ivacaftor som angivet i del 1 i yderligere 16 uger. Varigheden af kontinuerlig ivacaftor-behandling var 24 uger for patienter, der var randomiseret til placebo/ivacaftor-behandlingssekvens i del 1, og 16 uger for patienter, der var randomiseret til ivacaftor/placebo-behandlingssekvens i del 1.

39 patienter (gennemsnitsalder 23 år) med *baseline*-FEV₁ ≥40 % forventet (gennemsnitlig FEV₁ 78 % forventet [interval: 43 % til 119 %]) indgik. 62 % (24/39) var bærere af *F508del-CFTR*-mutationen i den anden allel. I alt 36 patienter fortsatte i del 2 (18 i hver behandlingssekvens).

I del 1 af studie 5 var den gennemsnitlige FEV₁ procent af forventet ved *baseline* hos placebobehandlede patienter 79,3 %, mens den var 76,4 % hos ivacaftor-behandlede patienter. Den gennemsnitlige samlede værdi efter *baseline* var hhv. 76,0 % og 83,7 %. Den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* til og med uge 8 i procent af forventet FEV₁ (primære virkningsendepunkt) var 7,5 % i ivacaftor-perioden, og -3,2 % i placeboperioden. Den observerede behandlingsforskel (95 % CI) mellem ivacaftor og placebo var 10,7 % (7,3; 14,1) ($p < 0,0001$).

Ivacaftors virkning i den samlede population i studie 5 (herunder de sekundære endepunkter absolut ændring i BMI efter 8 ugers behandling og absolut ændring i CFQ-R-score for respirationssymptomer til og med 8 ugers behandling) og ved individuel mutation (absolut ændring i sved-chlorid og i procent af forventet FEV₁ ved uge 8) vises i tabel 7. Virkningen hos patienter med *G970R*-mutationen kan ikke klarlægges på basis af det kliniske (procent af forventet FEV₁) og farmakodynamiske (sved-chlorid) respons på ivacaftor.

Tabel 7: Ivacaftors virkning på virkningsvariable i den samlede population og for specifikke CFTR-mutationer

Absolut ændring i procent af forventet FEV ₁	BMI (kg/m ²)	CFQ-R-score for respirationssymptomer (points)
til og med uge 8	ved uge 8	til og med uge 8
Alle patienter (N=39) Resultater vist som gennemsnitlig (95 % CI) ændring fra <i>baseline</i> for ivacaftor- vs placebobehandlede patienter:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Patienter grupperet under mutationstype (n) Resultater vist som gennemsnitlig (minimum; maksimum) ændring fra <i>baseline</i> for ivacaftor-behandlede patienter ved uge 8*:		
Mutation (n)	Absolut ændring i sved-chlorid (mmol/l)	Absolut ændring i procent af forventet FEV ₁ (procentpoints)
	Ved uge 8	Ved uge 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)

* Statistiske tests blev ikke udført på grund af små tal for de enkelte mutationer.

† Afspejler resultater fra den ene patient med *G551S*-mutation med data ved 8-ugers tidspunktet.

†† n=3 for analysen af den absolutte ændring i sved-chlorid.

Forårsager en *splicing*-defekt, der fører til kun lidt eller intet CFTR-protein på celleoverfladen.

I del 2 af studie 5 var den gennemsnitlige (SD) absolutte ændring i procent forventet FEV₁ efter 16 uger kontinuerlig ivacaftor-behandling (patienter randomiseret til ivacaftor/placebo-behandlingssekvensen i del 1) 10,4 % (13,2 %). Ved opfølgingsbesøget 4 uger efter afslutning på ivacaftor var den gennemsnitlige (SD) absolutte ændring i procent forventet FEV₁ fra del 2 ved uge 16 -5,9 % (9,4 %). For patienter randomiseret til placebo/ivacaftor-behandlingssekvensen i del 1 var der en yderligere gennemsnitlig (SD) ændring på 3,3 % (9,3 %) i procent forventet FEV₁ efter de yderligere 16 ugers behandling med ivacaftor. Ved opfølgingsbesøget 4 uger efter afslutning på ivacaftor var den gennemsnitlige (SD) absolutte ændring i procent forventet FEV₁ fra del 2 ved uge 16 -7,4 % (5,5 %).

Studie 3: studie hos patienter med CF med F508del-mutation i CFTR-genet

Studie 3 (del A) var et 16-ugers 4:1 randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2-studie med parallelle grupper af ivacaftor (150 mg hver 12. time) hos 140 patienter i alderen 12 år og derover med CF, som var homozygot for *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet, og som havde FEV₁ ≥40 % af forventet værdi.

Den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* til og med uge 16 i procent af forventet FEV₁ (primært endepunkt for virkning) var 1,5 procentpoints i ivacaftor-gruppen, og -0,2 procentpoints i placebo-gruppen. Den estimerede behandlingsforskel for ivacaftor *versus* placebo var 1,7 procentpoints (95 % CI -0,6; 4,1), denne forskel var ikke statistisk signifikant (*P*=0,15).

Studie 4: åbent forlængelsesstudie

I studie 4 blev patienter, der gennemførte behandlingen i studie 1 og 2 med placebo, skiftet til ivacaftor, mens patienterne, der fik ivacaftor, fortsatte med at få det i mindst 96 uger, dvs. behandlingsvarigheden med ivacaftor var mindst 96 uger for patienter i placebo/ivacaftor-gruppen, og mindst 144 uger for patienter i ivacaftor/ivacaftor-gruppen.

144 patienter fra studie 1 indgik i studie 4, 67 i placebo/ivacaftor-gruppen og 77 i ivacaftor/ivacaftor-gruppen. 48 patienter fra studie 2 indgik i studie 4, 22 i placebo/ivacaftor-gruppen og 26 i ivacaftor/ivacaftor-gruppen.

Tabel 8 viser den gennemsnitlige (SD) absolutte ændring i procent af forventet FEV₁ for begge patientgrupper. For patienter i placebo/ivacaftor-gruppen er procent af forventet FEV₁ ved *baseline* værdien i studie 4, og for patienter i ivacaftor/ivacaftor-gruppen er værdien ved *baseline* værdien i studie 1 og 2.

Tabel 8: Ivacaftors virkning på procent af forventet FEV₁ i studie 4

Oprindeligt studie og behandlingsgruppe	Behandlingsvarighed med ivacaftor (uger)	Absolut ændring fra <i>baseline</i> i procent af forventet FEV ₁ (procentpoints)	
		N	Gennemsnit (SD)
Studie 1			
Ivacaftor	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			
Ivacaftor	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)

* Behandlingen fandt sted i løbet af et blindet, kontrolleret 48-ugers fase 3-studie.

† Ændring fra *baseline* i tidligere studie efter 48 ugers placebobehandling.

Når den gennemsnitlige (SD) absolute ændring i procent af forventet FEV₁ fra *baseline* i studie 4 sammenlignes for patienter i ivacaftor/ivacaftor-gruppen (n=72), som blev overført fra studie 1, var den gennemsnitlige (SD) absolute ændring i procent af forventet FEV₁ 0,0 % (9,05), mens den var 0,6 % (9,1) for patienter i ivacaftor/ivacaftor-gruppen (n=25), som blev overført fra studie 2. Dette viser, at patienter i ivacaftor/ivacaftor-gruppen opretholdt den forbedring, der blev observeret ved uge 48 i det indledende studie (dag 0 til og med uge 48) i procent af forventet FEV₁ til og med uge 144. Der var ingen yderligere forbedring i studie 4 (uge 48 til og med uge 144).

For patienter i placebo/ivacaftor-gruppen fra studie 1 var den annualiserede hyppighed af lungeeksacerbationer højere i det indledende studie, hvor patienterne fik placebo (1,34 hændelser/år) end i det efterfølgende studie 4, hvor patienterne blev overført til ivacaftor (0,48 hændelser/år over dag 1 til uge 48 og 0,67 hændelser/år over uge 48 til 96). For patienter i ivacaftor/ivacaftor-gruppen fra studie 1 var den annualiserede hyppighed af lungeeksacerbationer 0,57 hændelser/år over dag 1 til uge 48, når patienterne fik ivacaftor. Når de blev overført til studie 4 var hyppigheden af annualiserede lungeeksacerbationer 0,91 hændelser/år over dag 1 til uge 48 og 0,77 hændelser/år over uge 48 til 96.

For patienter, som blev overført fra studie 2, var antallet af hændelser overordnet set lavt.

Studie 6: studie hos patienter med CF med en R117H-mutation i CFTR-genet

Studie 6 var en evaluering af 69 patienter i alderen 6 år eller derover. 53 (76,8 %) patienter havde *F508del*-mutationen i den anden allel. Den bekræftede *R117H*-poly-T-variant var *5T* hos 38 patienter og *7T* hos 16 patienter. Ved *baseline* var den gennemsnitlige forventede FEV₁ 73 % (interval: 32,5 % til 105,5 %), og den gennemsnitlige alder var 31 år (interval: 6 til 68 år). Den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* til og med uge 24 i procent forventet FEV₁ (primært virkningsendepunkt) var 2,57 procentpoint i ivacaftorgruppen og 0,46 procentpoint i placebogruppen. Den estimerede forskel i behandlingen med ivacaftor *versus* placebo var 2,1 procentpoint (95 % CI -1,1, 5,4).

Der blev udført en forud planlagt undergruppeanalyse af patienter i alderen 18 år og derover (26 patienter, der fik placebo, og 24, der fik ivacaftor). Behandlingen med ivacaftor resulterede i en gennemsnitlig, absolut ændring i procent forventet FEV₁ til og med uge 24 på 4,5 procentpoint i ivacaftorgruppen *versus* -0,46 procentpoints i placebogruppen. Den estimerede forskel i behandlingen med ivacaftor *versus* placebo var 5,0 procentpoint (95 % CI 1,1, 8,8).

I en undergruppeanalyse af patienter med en bekræftet *R117H-5T*-variant var forskellen i den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* til og med uge 24 i procent forventet FEV₁ mellem ivacaftor og placebo 5,3 % (95 % CI 1,3, 9,3). Hos patienter med en bekræftet *R117H-7T*-variant var behandlingsforskellen mellem ivacaftor og placebo 0,2 % (95 % CI -8,1, 8,5).

For sekundære virkningsvariabler blev der ikke observeret nogen forskelle i behandlingen for ivacaftor *versus* placebo i absolut ændring fra *baseline* i BMI ved uge 24 eller tiden til første lungeforværring. Der blev observeret behandlingsforskelle i absolut ændring i CFQ-R-score for respirationssymptomer til og med uge 24 (forskellen i behandlingen med ivacaftor *versus* placebo var 8,4 [95 % CI 2,2, 14,6] point) og for den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i sved-chlorid (se Farmakodynamisk virkning).

Ivacaftor i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Ivacaftors virkning og sikkerhed i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor hos patienter med CF i alderen 12 år og ældre blev vurderet i 2 kliniske studier, et 24-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 504 patienter, som var homozygote for *F508del*-mutationen, og et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret og ivacaftor-kontrolleret 8-ugers overkrydsningsstudie med 2 perioder og 3 behandlinger med 244 patienter, som var heterozygote for *F508del*-mutationen og en anden mutation forbundet med residual CFTR-aktivitet. Kombinationsregimets langsigtede sikkerhed og virkning blev også evalueret i begge patientpopulationer i et 96-ugers åbent, langvarigt rollover-forlængelsesstudie. Se produktresuméet for tezacaftor/ivacaftor for yderligere data.

Ivacaftors virkning og sikkerhed i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor hos patienter i alderen 12 år og ældre blev påvist i 3 randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede (patienterne var heterozygote for *F508del*-mutationen og en mutation med minimal funktion på den anden allel, n = 403) og aktivt kontrollerede (patienterne var homozygote for *F508del*-mutationen, n = 107, eller heterozygote for *F508del*-mutationen og en *gating*- eller residual CFTR-aktivitetsmutation på den anden allel, n = 258) fase 3-studier af hhv. 24, 4 og 8 ugers varighed. Patienter fra alle studier var egnede til at blive inkluderet i åbne, 96-ugers rollover-studier. Der henvises til produktresuméet for ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor for yderligere data.

Pædiatrisk population

Ivacaftor i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor

Virkning og sikkerhed hos patienter i alderen 6 til under 12 år (gennemsnitlig alder 8,6 år) blev vurderet i et 8-ugers, dobbeltblindet fase 3-studie med 67 patienter, som blev randomiseret i forholdet 4:1 til enten ivacaftor i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller en blindet gruppe. 42 patienter var homozygote for *F508del*-mutationen (F/F), og 12 var heterozygote for *F508del*-mutationen og en anden mutation forbundet med resterende CFTR-aktivitet (F/RF).

Patienterne var egnede til at blive inkluderet i et åbent, 96-ugers -studie. Se produktresumeeet for tezacaftor/ivacaftor for yderligere data.

Ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Farmakokinetik, virkning og sikkerhed hos patienter i alderen 6 år til under 12 år (gennemsnitsalder ved *baseline* 9,3 år), der er homozygote for *F508del*-mutationen eller heterozygote for *F508del*-mutationen og en minimalfunktionsmutation, er blevet vurderet i et 24-ugers åbent studie med 66 patienter. Se produktresumeeet for ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor for yderligere data.

Det Europæiske Lægemedelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Kalydeco i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ivacaftors farmakokinetik er sammenlignelig for raske voksne frivillige og for patienter med CF.

Efter oral administration af en enkelt 150 mg dosis til raske frivillige, som havde indtaget mad, var gennemsnittet (\pm SD) for AUC og C_{\max} hhv. 10600 (5260) ng*t/ml og 768 (233) ng/ml. Efter dosering hver 12. time blev *steady-state* plasmakoncentrationer af ivacaftor opnået ved dag 3 til 5, med et akkumulationsforhold fra 2,2 til 2,9.

Absorption

Efter flere orale dosisadministrationer af ivacaftor øgedes eksponeringen for ivacaftor generelt med dosis fra 25 mg hver 12. time til 450 mg hver 12. time. Når det blev indtaget sammen med fedtholdig mad, øgedes eksponeringen for ivacaftor ca. 2,5 til 4 gange. Når det blev givet sammen med tezacaftor og elexacaftor, var stigningen i AUC tilsvarende (henholdsvis ca. 3 gange og 2,5 til 4 gange). Ivacaftor skal derfor, når det administreres som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, administreres sammen med fedtholdig mad. Median (interval) t_{\max} er ca. 4,0 (3,0; 6,0) timer efter madindtagelse.

Ivacaftor-granulat (2×75 mg breve) havde en biotilgængelighed, som svarede til 150 mg-tabletten, når det blev givet sammen med fedtholdig mad til raske, voksne personer. Det geometrisk mindste kvadraters gennemsnitsforhold (90 % CI) for granulat i forhold til tabletter var 0,951 (0,839; 1,08) for AUC_{0-∞} og 0,918 (0,750; 1,12) for C_{\max} . Virkningen af mad på absorptionen af ivacaftor er tilsvarende for begge formuleringer, dvs. tabletter og granulat.

Fordeling

Ca. 99 % af ivacaftor er bundet til plasmaproteiner, primært til alfa-1-syre glycoprotein og albumin. Ivacaftor bindes ikke til røde blodlegemer hos mennesker. Efter en oral administration af ivacaftor 150 mg hver 12. time i 7 dage hos raske frivillige, som havde indtaget mad, var det gennemsnitlige (\pm SD) tilsyneladende fordelingsvolumen 353 l (122).

Biotransformation

Ivacaftor metaboliseres i udtalt grad hos mennesker. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer, at ivacaftor primært metaboliseres af CYP3A. M1 og M6 er to af ivacaftors hovedmetabolitter hos mennesker. M1 har ca. en sjettedel af ivacaftors styrke og anses for at være farmakologisk aktivt. M6 har under 1/50 af ivacaftors styrke og anses ikke for at være farmakologisk aktivt.

Virkingen af den heterozygote CYP3A4*22-genotype på eksponeringen for ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor svarer til virkingen af administration sammen med en svag CYP3A4-hæmmer, som ikke er klinisk relevant. Ingen dosisjustering af ivacaftor, tezacaftor eller elexacaftor vurderes nødvendig.

Virksomheden hos patienter med den homozygote CYP3A4*22-genotype forventes at være kraftigere. Der foreligger imidlertid ingen data for sådanne patienter.

Elimination

Efter oral administration hos raske frivillige blev størstedelen af ivacaftor (87,8 %) elimineret i fæces efter metabolisk konvertering. Hovedmetabolitterne M1 og M6 udgjorde ca. 65 % af den totale eliminerede dosis, hvoraf 22 % var M1 og 43 % var M6. Der var en ubetydelig udskillelse af ivacaftor i urinen, som det uændrede udgangsstof. Den tilsyneladende terminale halveringstid var ca. 12 timer efter en enkelt dosis efter indtagelse af mad. Den tilsyneladende clearance (CL/F) for ivacaftor var sammenlignelig for raske personer og for patienter med CF. Gennemsnits-CL/F (\pm SD) for en enkelt 150 mg dosis var 17,3 (8,4) l/t hos raske personer.

Linearitet/non-linearitet

Ivacaftors farmakokinetik er generelt lineær med hensyn til tid eller et dosisinterval fra 25 mg til 250 mg.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Efter en enkelt dosis af 150 mg ivacaftor havde voksne personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) en sammenlignelig ivacaftor C_{max} (gennemsnit [\pm SD] af 735 [331] ng/ml) men en ca. todobbelte forhøjelse i ivacaftor $AUC_{0-\infty}$ (gennemsnit [\pm SD] af 16800 [6140] ng*t/ml), sammenlignet med raske personer med matchende demografi. Simuleringer for forudsigelse af *steady-state*-eksponeringen af ivacaftor viste, at ved at reducere dosis fra 150 mg hver 12. time til 150 mg én gang dagligt, ville voksne personer med moderat nedsat leverfunktion have *steady-state* C_{min} -værdier, som var sammenlignelige med de værdier, der blev opnået med en dosis på 150 mg hver 12. time hos voksne uden nedsat leverfunktion.

Hos personer med en moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) steg AUC for ivacaftor med ca. 50 % efter flere doser i 10 dage af enten tezacaftor og ivacaftor eller af ivacaftor, tezacaftor og elexacaftor.

Påvirkningen af svært nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse C, score 10 til 15) på farmakokinetikken for ivacaftor som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor er ikke undersøgt. Størrelsesordenen af den øgede eksponering hos disse patienter er ukendt, men den forventes at være højere end den observerede størrelsesorden hos patienter med moderat nedsat leverfunktion.

For vejledning i passende anvendelse samt dosisændring henvises til tabel 3 i pkt. 4.2.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med ivacaftor hos patienter med nedsat nyrefunktion, hverken som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. I et farmakokinetisk studie hos mennesker med ivacaftor-monoterapi, var der minimal elimination af ivacaftor og metabolitter i urinen (kun 6,6 % af den totale radioaktivitet blev genfundet i urinen). Der var en ubetydelig udskillelse af ivacaftor i urinen som uændret udgangsstof (under 0,01 % efter en enkelt oral dosis med 500 mg).

Dosisjusteringer anbefales ikke for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der rådes til forsigtighed, når ivacaftor administreres, enten som monoterapi eller i et kombinationsregime med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under eller lig med 30 ml/min), eller med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Race

Racen havde ingen klinisk betydningsfuld virkning på farmakokinetikken af ivacaftor hos hvide (n=379) og ikke-hvide (n=29) patienter baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse.

Køn

De farmakokinetiske parametre for ivacaftor, enten som monoterapi eller i kombination med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, er sammenlignelige for mænd og kvinder.

Ældre

Kliniske studier af ivacaftor som monoterapi eller i et kombinationsprogram med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter i alderen 65 år og ældre til at bestemme, om de farmakokinetiske parametre svarer til dem for yngre voksne.

De farmakokinetiske parametre for ivacaftor i kombination med tezacaftor hos de ældre patienter (65-72 år) er sammenlignelige med parametrene for yngre voksne.

Pædiatrisk population

Den forventede ivacaftor-eksponering, der er baseret på observerede ivacaftor-koncentrationer i fase 2- og 3-studier, bestemt ved hjælp af den populationsfarmakokinetiske analyse er vist pr. aldersgruppe i tabel 9.

Tabel 9: Gennemsnitlig (SD) ivacaftor-eksponering pr. aldersgruppe

Aldersgruppe	Dosis	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*t/ml)
6 måneder til under 12 måneder (5 kg til < 7 kg)*	25 mg hver 12. time	336	5410
6 måneder til under 12 måneder (7 kg til < 14 kg)	50 mg hver 12. time	508 (252)	9140 (4200)
12 måneder til under 24 måneder (7 kg til < 14 kg)	50 mg hver 12. time	440 (212)	9050 (3050)
12 måneder til under 24 måneder (≥ 14 kg til < 25 kg)	75 mg hver 12. time	451 (125)	9600 (1800)
2- til 5-årige (< 14 kg)	50 mg hver 12. time	577 (317)	10500 (4260)
2- til 5-årige (≥ 14 kg til < 25 kg)	75 mg hver 12. time	629 (296)	11300 (3820)
6- til 11-årige † (≥ 14 kg til < 25 kg)	75 mg hver 12. time	641 (329)	10760 (4470)
6- til 11-årige † (≥ 25 kg)	150 mg hver 12. time	958 (546)	15300 (7340)
12- til 17-årige	150 mg hver 12. time	564 (242)	9240 (3420)
Voksne (≥ 18 år)	150 mg hver 12. time	701 (317)	10700 (4100)

* Værdier baseret på data fra en enkelt patient; standardafvigelse ikke rapporteret.

† Eksponeringer hos 6- til 11-årige er projektioner baseret på simuleringer fra den populationsfarmakokinetiske model med data opnået for denne aldersgruppe.

Ivacaftor-eksponering i kombination med tezacaftor og med tezacaftor/elexacaftor fremgår af tabel 10.

Tabel 10: Gennemsnitlig (SD) ivacaftor-eksponering når anvendt i kombination pr. aldersgruppe

Aldersgruppe	Dosis	Ivacaftor gennemsnit (SD) AUC _{0-12h,SS} (ng*t/ml)
Børn (6 år til under 12 år, < 30 kg) n = 71	tezacaftor 50 mg én gang dagligt/ ivacaftor 75 mg hver 12. time	7100 (1950)
Børn (6 år til under 12 år, ≥ 30 kg)* n = 51	tezacaftor 100 mg én gang dagligt/ ivacaftor 150 mg hver 12. time	11800 (3890)
Unge patienter (12 år til under 18 år) n = 97	tezacaftor 100 mg én gang dagligt/ ivacaftor 150 mg hver 12. time	11400 (5500)
Voksne patienter (18 år og ældre) n = 389		11400 (4140)
Børn (6 år til under 12 år, < 30 kg) n = 36	elexacaftor 100 mg én gang dagligt/ tezacaftor 50 mg én gang dagligt/ ivacaftor 75 mg hver 12. time	9780 (4500)
Børn (6 år til under 12 år, ≥ 30 kg) n = 30	elexacaftor 200 mg én gang dagligt/ tezacaftor 100 mg én gang dagligt/ ivacaftor 150 mg hver 12. time	17500 (4970)
Unge patienter (12 år til under 18 år) n = 69		10600 (3350)
Voksne patienter (18 år og ældre) n = 186		12100 (4170)

*Eksponeringer i vægtintervallet ≥ 30 kg til < 40 kg er forventede værdier afledt fra den populationsfarmakokinetiske model.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Drægtighed og fertilitet

Ivacaftor var forbundet med en let reduktion i sædblærevægten, en reduktion i det samlede fertilitetsindeks og antallet af drægtighedsperioder hos hunner, der blev parret med behandlede hanner, og med signifikante reduktioner i antallet af corpora lutea og implantationssteder med efterfølgende reduktioner i gennemsnitlig kuldstørrelse og det gennemsnitlige antal levedygtige embryoer pr. kuld hos behandlede hunner. Niveaue for ingen observerede bivirkninger (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) for fertilitetsfund giver et eksponeringsniveau på ca. 4 gange den systemiske eksponering for ivacaftor og dets metabolitter, når det administreres som ivacaftor-monoterapi hos voksne mennesker ved den maksimale anbefalede dosis til mennesker (*maximum recommended human dose*, MRHD). Der blev observeret placentalt overførsel af ivacaftor hos drægtige rotter og kaniner.

Peri- og postnatal udvikling

Ivacaftor nedsatte overlevelse og diegivning og forårsagede en reduktion af afkommets kropsvægt. NOAEL for levedygtighed og vækst af afkommet giver et eksponeringsniveau på ca. 3 gange den systemiske eksponering for ivacaftor og dets metabolitter, når det administreres som ivacaftor-monoterapi hos voksne mennesker ved MRHD.

Forsøg med unge dyr

Der blev observeret fund af grå stær hos unge rotter doseret fra dag 7 efter fødslen til og med dag 35 ved eksponeringsniveauer af ivacaftor på 0,22 gange MRHD baseret på den systemiske eksponering for ivacaftor og dets metabolitter, når det administreres som ivacaftor-monoterapi. Dette fund er ikke blevet observeret hos fostre fra rottekuld behandlet med ivacaftor på gestationsdag 7 til 17, hos rotteunger eksponeret for ivacaftor via mælkeindtagelse op til dag 20 efter fødslen, hos 7 uger gamle rotter eller hos 3,5-5 måneder gamle hunde behandlet med ivacaftor. Den mulige relevans af disse fund for mennesker er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Lactosemonohydrat
HyPROMElloseacetatsuccinat
CroscarmelloseNatrium
NatriumLaurilsulfat (E487)
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Tablet filmovertræk

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol (PEG 3350)
Talcum
Indigocarmin aluminium lake (E132)
Carnaubavoks

Prægeblæk

Shellac
Jernoxid, sort (E172)
Propylenglycol (E1520)
Ammoniakopløsning, koncentreret

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Thermoform (polychlorotrifluorethylen [PCTFE]/folie) blister eller en højdensitets polyethylen (HDPE) beholder med en børnesikret lukke af polypropylen, foliebeklædt induktionsforsegling og tørremiddel med molekyler si.

Kalydeco 75 mg filmovertrukne tabletter

De følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

- Blisterkortpakning med 28 filmovertrukne tabletter

Kalydeco 150 mg filmovertrukne tabletter

De følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

- Blisterkortpakning med 28 filmovertrukne tabletter
- Blisterpakning med 56 filmovertrukne tabletter
- Beholder med 56 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. juli 2012
Dato for seneste fornyelse: 28. april 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 25 mg granulat i brev
Kalydeco 50 mg granulat i brev
Kalydeco 75 mg granulat i brev

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Kalydeco 25 mg granulat i brev

Hvert brev indeholder 25 mg ivacaftor.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert brev indeholder 36,6 mg lactosemonohydrat

Kalydeco 50 mg granulat i brev

Hvert brev indeholder 50 mg ivacaftor.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert brev indeholder 73,2 mg lactosemonohydrat

Kalydeco 75 mg granulat i brev

Hvert brev indeholder 75 mg ivacaftor.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert brev indeholder 109,8 mg lactosemonohydrat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat i brev

Hvidt til off-white granulat med en diameter på ca. 2 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kalydeco-granulat er indiceret til behandling af spædbørn i alderen mindst 4 måneder, småbørn og børn, der vejer fra 5 kg til mindre end 25 kg, med cystisk fibrose (CF), som har en *R117H-CFTR*-mutation eller en af de følgende *gating* (klasse III)-mutationer i *CFTR*-genet: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R* (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Kalydeco bør kun ordineres af læger med erfaring i behandling af cystisk fibrose. Hvis patientens genotype er ukendt, skal genotypebestemmelse udføres ved en præcis og valideret metode før behandlingsstart, så tilstedeværelsen af en indiceret mutation i mindst én allel af *CFTR*-genet

bekræftes, før behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.1). Hvilken fase af poly-T-varianten, der er identificeret sammen med *R117H*-mutationen, skal bestemmes i henhold til lokale kliniske anbefalinger.

Dosering

Spædbørn i alderen mindst 4 måneder, småbørn, børn, unge og voksne skal doseres ifølge tabel 1.

Tabel 1: Doseringsanbefalinger til patienter i alderen 4 måneder og derover

Alder	Vægt	Dosis	Samlet daglig dosis
4 måneder til under 6 måneder	≥ 5 kg	25 mg granulat, der tages oralt hver 12. time sammen med fedtholdig mad	50 mg
6 måneder og derover	≥ 5 kg til < 7 kg	25 mg granulat, der tages oralt hver 12. time sammen med fedtholdig mad	50 mg
	≥ 7 kg til < 14 kg	50 mg granulat, der tages oralt hver 12. time sammen med fedtholdig mad	100 mg
	≥ 14 kg til < 25 kg	75 mg granulat, der tages oralt hver 12. time sammen med fedtholdig mad	150 mg
	≥ 25 kg	Yderligere oplysninger fremgår af produktresuméet for Kalydeco tabletter	

Glemte dosis

Hvis der er gået 6 timer eller mindre siden den glemte morgen- eller aftendosis, skal patienten have besked om at tage dosen så snart som muligt og derefter tage den næste dosis på det normale planlagte tidspunkt. Hvis der er gået over 6 timer fra det tidspunkt, dosen normalt tages på, skal patienten have besked om at vente til den næste planlagte dosis.

Anvendelse sammen med CYP3A-hæmmere

Ved administration sammen med potente CYP3A-hæmmere hos patienter i alderen 6 måneder og derover bør ivacaftor-dosen reduceres til ét brev (ivacaftor 25 mg for patienter på 5 kg til <7 kg, ivacaftor 50 mg for patienter på 7 kg til <14 kg, ivacaftor 75 mg for patienter på 14 kg til <25 kg) to gange ugentligt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ved administration sammen med moderate CYP3A-hæmmere hos patienter i alderen 6 måneder og derover anbefales ivacaftor-dosen som ovenfor, men administreret én gang dagligt (se pkt. 4.4 og 4.5).

På grund af variabiliteten i modning af de cytochrom (CYP)-enzymer, der indgår i omsætningen af ivacaftor, frarådes behandling med ivacaftor ved samtidig anvendelse af moderate eller stærke hæmmere af CYP3A hos patienter i alderen 4 måneder til under 6 måneder, medmindre fordelene opvejer risiciene. I så fald er den anbefalede dosis én pakke med 25 mg granulat to gange ugentligt eller mindre hyppigt (se pkt. 4.4 og 4.5). Doseringsintervallerne skal tilpasses efter klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der rådes til forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under eller lig med 30 ml/min), eller med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter i alderen 6 måneder og derover med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A). Til patienter i alderen 6 måneder og derover med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) anbefales en nedsat dosis på ét brev (ivacaftor 25 mg til patienter på 5 kg til <7 kg, ivacaftor 50 mg til patienter på 7 kg til <14 kg, ivacaftor 75 mg til patienter på 14 kg til <25 kg) én gang dagligt. Der er ingen erfaring med anvendelsen af ivacaftor hos patienter i alderen 6 måneder og derover med svært nedsat leverfunktion (Child-Pughklasse C), derfor bør det ikke anvendes til disse patienter, medmindre fordelene opvejer risici. I sådanne tilfælde bør startdosis være som anbefalet ovenfor administreret hver anden dag. Doseringsintervallerne bør modificeres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

På grund af variabiliteten i modning af de cytochrom (CYP)-enzymer, der indgår i omsætningen af ivacaftor, frarådes behandling med ivacaftor hos patienter i alderen 4 måneder til under 6 måneder med nedsat leverfunktion, medmindre fordelene opvejer risiciene. I så fald er den anbefalede dosis ét brev (ivacaftor 25 mg) én gang dagligt eller mindre hyppigt. Doseringsintervallerne skal tilpasses efter klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Ivacaftors sikkerhed og virkning hos børn under 4 måneder er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Der foreligger begrænsede data hos patienter under 6 år med en *R117H*-mutation i *CFTR*-genet. Foreliggende data hos patienter i alderen 6 år og ældre er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administration

Oral anvendelse.

Hvert brev er kun til engangsbrug.

Hvert brev med granulat skal blandes med 5 ml "alderssvarende" mosede fødevarer eller 5 ml væske og skal indtages fuldstændigt straks derefter. Fødevarernes eller væskens temperatur skal svare til stuetemperatur eller derunder. Hvis blandingen ikke indtages straks, er det påvist, at den vil være stabil i en time, derfor skal den indtages inden for denne periode. Et fedtholdigt måltid eller mellemmåltid skal indtages lige før eller lige efter medicinindtagelsen.

Mad eller drikke, der indeholder grapefrugt, bør undgås under behandlingen (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kun patienter med CF, som havde en *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R gating* (klasse III) eller *G970R*-mutation i mindst én allel på *CFTR*-genet, blev inkluderet i studie 1, 2, 5 og 7 (se pkt. 5.1).

Der er påvist mindre evidens for en positiv virkning af ivacaftor hos patienter med en *R117H-7T*-mutation, som er forbundet med sygdom af lavere sværhedsgrad, i studie 6 (se pkt. 5.1).

I studie 5 var fire patienter med *G970R*-mutationen inkluderet. Hos tre ud af fire patienter var ændringen i sved-chlorid-testen <5 mmol/l, og denne gruppe udviste ikke en klinisk relevant forbedring i FEV₁ efter 8 ugers behandling. Klinisk virkning hos patienter med *G970R*-mutationen i *CFTR*-genet kunne ikke klarlægges (se pkt. 5.1).

Resultater for virkning fra et fase 2-studie hos patienter med CF, som er homozygote for *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet, viste ingen statistisk signifikant forskel i FEV₁ i løbet af 16-ugers behandling med ivacaftor, sammenlignet med placebo (se pkt. 5.1). Derfor bør ivacaftor som monoterapi ikke anvendes til disse patienter.

Virkning på leverfunktionsprøver

Moderate forhøjelser af aminotransferaser (alaninaminotransferase [ALAT] eller aspartataminotransferase [ASAT]) er almindelige hos personer med CF. Der er blevet observeret forhøjelser af aminotransferaser hos nogle patienter i behandling med ivacaftor som monoterapi. Derfor anbefales leverfunktionsprøver for alle patienter, før ivacaftor påbegyndes, hver 3. måned i løbet af det første års behandling og derefter årligt. For alle patienter med tidligere forhøjede aminotransferaser bør der overvejes en hyppigere monitorering af leverfunktionsprøverne. I tilfælde af signifikante forhøjelser af aminotransferaser (f.eks. patienter med ALAT eller ASAT > 5 × den øvre normalgrænse (ULN) eller ALAT eller ASAT > 3 × ULN med bilirubin > 2 × ULN) bør doseringen afbrydes, og laboratorieprøver skal følges nøje, indtil anomalierne har fortaget sig. Efter aminotransferaseforhøjelserne er vendt tilbage til normalen, bør fordele og risici ved at genoptage behandlingen overvejes (se pkt. 4.8).

Nedsat leverfunktion

Ivacaftor bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion, medmindre fordelene forventes at opveje risiciene (se pkt. 4.2 og 5.2). Der foreligger ingen sikkerhedsdata for spædbørn i alderen fra 4 til under 12 måneder med moderat til svært nedsat leverfunktion, der behandles med ivacaftor.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed, når ivacaftor anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter efter organtransplantation

Ivacaftor er ikke blevet undersøgt hos patienter med CF, som har gennemgået organtransplantation. Derfor bør det ikke anvendes til patienter, der har gennemgået en transplantation. Se pkt. 4.5 for interaktioner med ciclosporin eller tacrolimus.

Lægemiddelinteraktioner

CYP3A-induktorer

Eksposeringen for ivacaftor reduceres signifikant ved samtidig anvendelse af CYP3A-induktorer, hvilket muligvis resulterer i nedsat virkning af ivacaftor, derfor bør ivacaftor ikke administreres sammen med potente CYP3A-induktorer (se pkt. 4.5).

CYP3A-hæmmere

Eksposeringen for ivacaftor forøges ved administration sammen med potente eller moderate CYP3A-hæmmere. Dosis af ivacaftor skal justeres ved anvendelse sammen med potente eller moderate CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.2 og 4.5). Der foreligger ingen sikkerhedsdata for spædbørn i alderen fra 4 til under 12 måneder, der behandles med ivacaftor og moderate eller potente CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2 og 4.5).

Pædiatrisk population

Tilfælde af ikke medfødte uigennemsi gtheder af linsen/grå stær, der ikke påvirker synet, er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter i behandling med ivacaftor. Selvom andre risikofaktorer var til stede i nogle tilfælde (såsom anvendelse af kortikosteroider og eksponering for stråling) kan det ikke udelukkes, at en mulig risiko kan tilskrives behandlingen med ivacaftor. Oftalmologiske undersøgelser ved start af behandlingen og som opfølgning anbefales hos pædiatriske patienter, der påbegynder behandling med ivacaftor.

Lactose-indhold

Kalydeco indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium-indhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ivacaftor er et substrat for CYP3A4 og CYP3A5. Det er en svag hæmmer af CYP3A og P-gp og en potentiel hæmmer af CYP2C9. *In vitro*-studier har vist, at ivacaftor ikke er et substrat for P-gp.

Lægemidler, der påvirker ivacaftors farmakokinetik

CYP3A-induktorer

Administration af ivacaftor sammen med rifampicin, en potent CYP3A-induktor, nedsatte eksponeringen for ivacaftor (AUC) med 89 % og nedsatte hydroxymethyl-ivacaftor (M1) i mindre grad end ivacaftor. Administration af ivacaftor sammen med potente CYP3A-induktorer, såsom rifampicin, rifabutin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og perikon (*Hypericum perforatum*), bør undgås (se pkt. 4.4).

Ingen dosisjustering er nødvendig, når ivacaftor anvendes sammen med moderate eller svage CYP3A-induktorer.

CYP3A-hæmmere

Ivacaftor er et følsomt CYP3A-substrat. Administration sammen med ketoconazol, en potent CYP3A-hæmmer, øgede eksponeringen for ivacaftor (målt som arealet under kurven [AUC]) 8,5 gange og øgede M1 i mindre grad end ivacaftor. Reduktion af ivacaftor-dosis anbefales ved administration sammen med potente CYP3A-hæmmere, såsom ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telithromycin og clarithromycin (se pkt. 4.2 og 4.4).

Administration sammen med fluconazol, en moderat CYP3A-hæmmer, øgede eksponeringen for ivacaftor 3 gange og øgede M1 i mindre grad end ivacaftor. Reduktion af ivacaftor-dosis anbefales til patienter, der samtidig behandles med moderate CYP3A-hæmmere, såsom fluconazol, erythromycin og verapamil (se pkt. 4.2 og 4.4).

Administration af ivacaftor sammen med grapefrugtjuice, der indeholder et eller flere stoffer, som hæmmer CYP3A moderat, kan øge eksponeringen for ivacaftor. Mad og drikke, der indeholder grapefrugt, bør undgås under behandlingen med ivacaftor (se pkt. 4.2).

Ivacaftors potentiale til at interagere med transportører

In vitro-studier har vist, at ivacaftor ikke er et substrat for OATP1B1 eller OATP1B3. Ivacaftor og dets metabolitter er substrater for BCRP *in vitro*. Som følge af den høje intrinsiske permeabilitet og lave sandsynlighed for at blive udskilt intakt forventes samtidig administration af BCRP-hæmmere ikke at ændre eksponeringen for ivacaftor og M1-IVA, mens potentielle ændringer i M6-IVA-eksponeringer ikke forventes at være klinisk relevante.

Ciprofloxacin

Administration af ciprofloxacin sammen med ivacaftor påvirkede ikke eksponeringen for ivacaftor. Dosisjustering er ikke nødvendig, når ivacaftor administreres sammen med ciprofloxacin.

Lægemidler, der påvirkes af ivacaftor

Administration af ivacaftor kan forøge den systemiske eksponering af lægemidler, som er følsomme CYP2C9- og/eller P-gp- og/eller CYP3A-substrater, hvilket kan forøge eller forlænge deres terapeutiske virkning og bivirkninger.

CYP2C9-substrater

Ivacaftor kan hæmme CYP2C9. Derfor anbefales det, at den internationale, normaliserede ratio (INR) overvåges ved administration af warfarin sammen med ivacaftor. Andre lægemidler, hvor eksponeringen kan være øget, omfatter glimepirid og glipizid. Disse lægemidler skal anvendes med forsigtighed.

Digoxin og andre P-gp-substrater

Administration sammen med digoxin, et følsomt P-gp-substrat, øgede eksponeringen for digoxin 1,3 gange, i overensstemmelse med ivacaftors svage P-gp-hæmning. Administration af ivacaftor kan forøge den systemiske eksponering af lægemidler, som er følsomme P-gp-substrater, hvilket kan forøge eller forlænge deres terapeutiske virkning og bivirkninger. Ved brug sammen med digoxin eller andre substrater for P-gp med et snævert terapeutisk indeks, såsom ciclosporin, everolimus, sirolimus eller tacrolimus, skal der udvises forsigtighed med passende overvågning.

CYP3A-substrater

Administration sammen med (oral) midazolam, et følsomt CYP3A-substrat, øger eksponeringen for midazolam 1,5 gange, i overensstemmelse med ivacaftors svage CYP3A-hæmning. En dosisjustering af CYP3A-substrater, såsom midazolam, alprazolam, diazepam eller triazolam, er ikke nødvendig, når disse administreres sammen med ivacaftorregime.

Hormonel kontraception

Ivacaftor er blevet undersøgt sammen med oral kontraception indeholdende østrogen/progesteron, og der blev ikke fundet nogen signifikant indvirkning på eksponeringen for det orale kontraceptivum. Derfor er dosisjustering af oral kontraception ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af ivacaftor til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør ivacaftor undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om ivacaftor og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakokinetiske data fra dyr har vist udskillelse af ivacaftor i mælken hos diegivende hunrotter. Som sådan kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med ivacaftor seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om ivacaftors mulige virkning på fertiliteten hos mennesker. Ivacaftor havde en virkning på fertiliteten hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ivacaftor påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ivacaftor kan forårsage svimmelhed (se pkt. 4.8), og patienter, der oplever svimmelhed, bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne aftager.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger, som patienter i alderen 6 år og derover oplevede, er hovedpine (23,9 %), orofaryngeale smerter (22,0 %), infektion i de øvre luftveje (22,0 %), tilstoppet næse (20,2 %), abdominalsmerter (15,6 %), nasofaryngitis (14,7 %), diarré (12,8 %), svimmelhed (9,2 %), udslæt (12,8 %) og bakterier i spyt (12,8 %). Stigninger i aminotransferaser opstod hos 12,8 % af de ivacaftor-behandlede patienter *versus* 11,5 % af de placebobehandlede patienter.

Hos patienter i alderen 2 til under 6 år var de mest almindelige bivirkninger tilstoppet næse (26,5 %), infektion i de øvre luftveje (23,5 %), stigninger i aminotransferaser (14,7 %), udslæt (11,8 %) og bakterier i spyt (11,8 %).

Alvorlige bivirkninger hos patienter, der fik ivacaftor, omfattede abdominalsmerter og stigninger i aminotransferaser (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Tabel 2 angiver de bivirkninger, der sås med ivacaftor i kliniske studier (placebokontrollerede og ikke kontrollerede studier), hvori længden af eksponeringen for ivacaftor var fra 16 uger til 144 uger. Hyppigheden af bivirkningerne er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De mest alvorlige bivirkninger er angivet først.

Tabel 2: Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hypighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion af de øvre luftveje	meget almindelig
	Nasofaryngitis	meget almindelig
	Rhinitis	almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	meget almindelig
	Svimmelhed	meget almindelig
Øre og labyrint	Øresmerter	almindelig
	Øreproblemer	almindelig
	Tinnitus	almindelig
	Hyperæmi af trommehinde	almindelig
	Vestibulær sygdom	almindelig
	Tilstoppet øre	ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Orofaryngeale smerter	meget almindelig
	Tilstoppet næse	meget almindelig
	Tilstoppede bihuler	almindelig
	Faryngealt erytem	almindelig
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter	meget almindelig
	Diarré	meget almindelig
Lever og galdeveje	Stigninger i aminotransferaser	meget almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	meget almindelig
Det reproduktive system og mammae	Knude i bryst	almindelig
	Brystinflammation	ikke almindelig
	Gynækomasti	ikke almindelig
	Sygdom i brystvorter	ikke almindelig
	Smerter i brystvorter	ikke almindelig
Undersøgelser	Bakterier i sputum	meget almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Aminotransferaseforhøjelser

I løbet af de 48 ugers placebokontrollerede studier 1 og 2 hos patienter i alderen 6 år og derover, var forekomsten af maksimal aminotransferase (ALAT eller ASAT) >8 , >5 eller $>3 \times$ øverste normal værdi (ULN) hhv. 3,7 %, 3,7 % og 8,3 % hos ivacaftor-behandlede patienter, og 1,0 %, 1,9 % og 8,7 % hos placebo-behandlede patienter. To patienter, en på placebo og en på ivacaftor seponerede permanent behandlingen som følge af forhøjede aminotransferaser, hver $>8 \times$ ULN. Ingen ivacaftor-behandlede patienter oplevede en aminotransferase-forhøjelse $>3 \times$ ULN forbundet med forhøjet total bilirubin $>1,5 \times$ ULN. Hos ivacaftor-behandlede patienter vendte de fleste aminotransferase-forhøjelser på op til $5 \times$ ULN tilbage til normalen uden behandlingsafbrydelse. Ivacaftor-doseringen blev afbrudt hos de fleste patienter med aminotransferase-forhøjelser $>5 \times$ ULN. I alle de tilfælde, hvor doseringen blev afbrudt som følge af forhøjede aminotransferaser og efterfølgende genoptaget, kunne doseringen med ivacaftor genoptages med godt resultat (se pkt. 4.4).

I løbet af de placebokontrollerede fase 3-studier (op til 24 uger) af tezacaftor/ivacaftor var forekomsten af maksimale aminotransferaseniveauer (ALAT eller ASAT) > 8 , > 5 eller $> 3 \times$ ULN 0,2 %, 1,0 % og 3,4 % hos patienter behandlet med tezacaftor/ivacaftor og 0,4 %, 1,0 % og 3,4 % hos placebo-behandlede patienter. Én patient (0,2 %) i behandling og 2 patienter (0,4 %), der fik placebo, seponerede behandlingen permanent på grund af forhøjede aminotransferaser. Ingen patienter behandlet med tezacaftor/ivacaftor oplevede en forhøjelse af aminotransferaser $> 3 \times$ ULN forbundet med forhøjet total bilirubin $> 2 \times$ ULN.

I løbet af det 24-ugers placebokontrollerede fase 3-studie af ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor var disse tal 1,5 %, 2,5 % og 7,9 % hos patienter behandlet med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor og 1,0 %, 1,5 %

og 5,5 % hos placebobehandlede patienter. Forekomsten af bivirkninger med aminotransferaseforhøjelser var 10,9 % hos patienter behandlet med ivacaftor i et kombinationsregime med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor og 4,0 % hos placebobehandlede patienter.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsdata for ivacaftor er evalueret for 6 patienter i alderen 4 måneder til under 6 måneder, 11 patienter i alderen 6 måneder til under 12 måneder, 19 patienter i alderen 12 måneder til under 24 måneder, 34 patienter i alderen 2 til under 6 år, for 61 patienter i alderen 6 til under 12 år og for 94 patienter i alderen 12 år til under 18 år.

Sikkerhedsprofilen er generelt ensartet blandt pædiatriske patienter i alderen 4 måneder og ældre og svarer endvidere til voksne patienter.

Forekomsten af aminotransferaseforhøjelser (ALAT eller ASAT) observeret i studierne 2, 5 og 6 (patienter i alderen 6 til under 12 år), studie 7 (patienter i alderen 2 til under 6 år) og studie 8 (patienter i alderen 6 til under 24 måneder) er angivet i tabel 3. I de placebokontrollerede studier var forekomsten af aminotransferaseforhøjelser tilsvarende for behandling med ivacaftor (15,0 %) og placebo (14,6 %). Maksimale LFT-forhøjelser var generelt højere hos pædiatriske patienter end hos ældre patienter. For alle populationer returnerede maksimale LFT-forhøjelser til *baseline*-niveauer efter afbrydelse, og i næsten alle de tilfælde, hvor doseringen blev afbrudt som følge af forhøjede aminotransferaser og derefter blev genoptaget, kunne doseringen med ivacaftor genoptages med godt resultat (se pkt. 4.4). Der blev observeret tilfælde, der tydede på positiv rechallenge. I studie 7 blev ivacaftor permanent seponeret hos én patient. I studie 8 var der ingen patienter, der havde forhøjet total bilirubin eller seponerede behandlingen med ivacaftor på grund af aminotransferaseforhøjelser i nogen af alderskohorterne (se pkt. 4.4 for behandling af forhøjede aminotransferaser).

Tabel 3: Aminotransferaseforhøjelser hos patienter i alderen 4 måneder til < 12 år behandlet med ivacaftor som monoterapi

	n	% patienter > 3 × ULN	% patienter > 5 × ULN	% patienter > 8 × ULN
6 til < 12 år	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 til < 6 år	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 til < 24 måneder	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
6 til < 12 måneder	11	9,1 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
4 til < 6 måneder	6	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0,0 % (0)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik antidot for en overdosis af ivacaftor. Behandling af en overdosis består af generel støttebehandling, herunder monitorering af vitale tegn, leverfunktionsprøver og observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på respirationssystemet, ATC-kode: R07AX02

Virkningsmekanisme

Ivacaftor er en potentiator for CFTR-proteinet, dvs. at ivacaftor *in vitro* øger *gating*-aktiviteten i CFTR-kanalen, så chloridtransporten øges, ved specificerede *gating*-mutationer (som anført i pkt. 4.1) med nedsat sandsynlighed for åbning af kanalen (*gating*) sammenlignet med normal CFTR. Ivacaftor potenserede desuden sandsynligheden for åbning af kanalen ved *R177H*-CFTR, som både medfører lav sandsynlighed for åbning af kanalen og nedsat strømamplitude (ledeevne) i kanalen. *G970R*-mutationen forårsager en *splicing*-defekt, der fører til kun lidt eller intet CFTR-protein på celleoverfladen, hvilket kan forklare de observerede resultater hos personer med denne mutation i studie 5 (se Farmakodynamisk virkning og Klinisk virkning og sikkerhed).

In vitro-respons set i *patch clamp*-eksperimenter med en enkelt kanal, der anvender membranudsnit fra gnaverceller, der udtrykker muterede CFTR-former, stemmer ikke nødvendigvis overens med *in vivo* farmakodynamisk respons (f.eks. sved-chlorid) eller klinisk fordel. Den nøjagtige mekanisme, der får ivacaftor til at potensere *gating*-aktiviteten for normale og visse muterede CFTR-former i dette system, er ikke blevet fuldstændigt belyst.

Farmakodynamisk virkning

I studie 1 og 2 hos patienter med *G551D*-mutationen i et allel på *CFTR*-genet førte ivacaftor til en hurtig (15 dage), betydelig (den gennemsnitlige ændring i sved-chloridkoncentration fra *baseline* til og med uge 24 var hhv. -48 mmol/l [95 % CI -51, -45] og -54 mmol/l [95 % CI -62, -47]) og vedvarende (til og med 48 uger) reduktioner i sved-chloridkoncentrationen.

I studie 5, del 1 hos patienter, som havde en non-*G551D* *gating*-mutation i *CFTR*-genet, førte behandling med ivacaftor til en hurtig (15 dage) og betydelig gennemsnitlig ændring fra *baseline* i sved-chlorid på -49 mmol/l (95 % CI -57; -41) til og med 8 ugers behandling. Hos patienter med *G970R*-*CFTR*-mutation var den gennemsnitlige (SD) absolutte ændring i sved-chlorid ved uge 8 imidlertid -6,25 (6,55) mmol/l. Resultaterne i del 2 af studiet svarede til resultaterne i del 1. Ved 4-ugers-opfølgingsbesøget (4 uger efter afslutning af dosering med ivacaftor) bevægede middelværdierne for sved-chlorid for hver gruppe sig mod niveauerne før behandling.

I studie 6 hos patienter i alderen 6 år eller ældre med CF, som havde en *R117H*-mutation i *CFTR*-genet, var behandlingsforskellen i gennemsnitlig ændring i sved-chlorid fra *baseline* til og med uge 24 i behandlingsforløbet -24 mmol/l (95 % CI -28; -20). I en aldersopdelte undergruppeanalyse var behandlingsforskellen -21,87 mmol/l (95 % CI: -26,46; -17,28) hos patienter i alderen 18 år eller ældre og -27,63 mmol/l (95 % CI: -37,16; -18,10) hos patienter i alderen 6 til 11 år. To patienter i alderen 12 til 17 år indgik i dette studie.

I studie 7 hos patienter i alderen 2 til under 6 år med en *gating*-mutation på mindst 1 allel i *CFTR*-genet, der enten fik administreret 50 mg eller 75 mg ivacaftor to gange dagligt, var den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i sved-chlorid -47 mmol/l (95 % CI -58; -36) ved uge 24.

I studie 8 hos patienter med CF i alderen under 24 måneder var den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i sved-chlorid -65,1 mmol/l (95 % CI -74,1; -56,0) ved uge 24. Resultaterne var konsistente for kohorten med patienter fra 12 måneder til under 24 måneder, kohorten med patienter fra 6 måneder til under 12 måneder og kohorten med patienter fra 4 måneder til under 6 måneder.

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Ivacaftors virkning er blevet evalueret i to fase 3 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenter-studier med klinisk stabile patienter med CF, som havde *G551D*-mutationen i *CFTR*-genet på mindst 1 allel, og havde FEV₁ ≥40 % af forventet værdi.

Patienter i begge studier blev randomiseret i forholdet 1:1 til enten at få 150 mg ivacaftor eller placebo hver 12. time sammen med fedtholdig mad i 48 uger i tillæg til deres ordinerede CF-behandlinger (f.eks. tobramycin, dornase alfa). Brugen af inhaleret hypertontisk natriumchlorid var ikke tilladt.

Studie 1 evaluerede 161 patienter, som var i alderen 12 år eller derover. 122 (75,8 %) patienter havde *F508del*-mutationen i den anden allel. Ved starten af studiet anvendte patienterne i placebogruppen nogle lægemidler med en større hyppighed end i ivacaftor-gruppen. Disse lægemidler omfattede dornase alfa (73,1 % *versus* 65,1 %), salbutamol (53,8 % *versus* 42,2 %), tobramycin (44,9 % *versus* 33,7 %) og salmeterol/fluticason (41,0 % *versus* 27,7 %). Ved *baseline* var den gennemsnitlige forventede FEV₁ 63,6 % (interval: 31,6 % til 98,2 %), og gennemsnitsalderen var 26 år (interval: 12 til 53 år).

Studie 2 evaluerede 52 patienter, som var i alderen 6 til 11 år ved screening. Den gennemsnitlige (SD) kropsvægt var 30,9 (8,63) kg, 42 (80,8 %) patienter havde *F508del*-mutationen i den anden allel. Ved *baseline* var den gennemsnitlige forventede FEV₁ 84,2 % (interval: 44,0 % til 133,8 %), og gennemsnitsalderen var 9 år (interval: 6 til 12 år). 8 (30,8 %) patienter i placebogruppen og 4 (15,4 %) patienter i ivacaftor-gruppen havde en FEV₁ under 70 % af den forventede ved *baseline*.

Det primære endepunkt for virkning i begge studier var den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* i procent af forventet FEV₁ til og med 24 ugers behandling.

Forskellen ved behandling med ivacaftor og placebo med hensyn til den gennemsnitlige absolutte ændring (95 % CI) i procent af forventet FEV₁ fra *baseline* til og med uge 24 var 10,6 procentpoints (8,6; 12,6) i studie 1 og 12,5 procentpoints (6,6; 18,3) i studie 2. Forskellen ved behandling med ivacaftor og placebo med hensyn til den gennemsnitlige relative ændring (95 % CI) i procent af forventet FEV₁ fra *baseline* til og med uge 24 var 17,1 % (13,9; 20,2) i studie 1 og 15,8 % (8,4; 23,2) i studie 2. Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* til og med uge 24 i FEV₁ (l) var 0,37 l i ivacaftor-gruppen og 0,01 l i placebo-gruppen i studie 1, og 0,30 l i ivacaftor-gruppen og 0,07 l i placebogruppen i studie 2. I begge studier sås der hurtigt forbedringer i FEV₁ (dag 15), og de varede ved til og med 48 uger.

Behandlingsforskellen mellem ivacaftor og placebo for den gennemsnitlige absolutte ændring (95 % CI) i procent af forventet FEV₁ fra *baseline* til og med uge 24 hos patienter fra 12 til 17 år i studie 1 var 11,9 procentpoint (5,9; 17,9). Behandlingsforskellen mellem ivacaftor og placebo for den gennemsnitlige absolutte ændring (95 % CI) i procent af forventet FEV₁ fra *baseline* til og med uge 24 hos patienter med forventet FEV₁ ved *baseline* over 90 % i studie 2 var 6,9 procentpoint (-3,8; 17,6).

Resultaterne for klinisk relevante sekundære endepunkter er vist i tabel 4.

Tabel 4: Ivacaftors virkning på andre endepunkter for virkning i studie 1 og 2

Endepunkt	Studie 1		Studie 2	
	Behandlings-forskel ^a (95 % CI)	P-værdi	Behandlings-forskel ^a (95 % CI)	P-værdi
Gennemsnitlig absolut ændring fra baseline i CFQ-R^b respiratory domain score (points)^c				
Til og med uge 24	8,1 (4,7; 11,4)	<0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Til og med uge 48	8,6 (5,3; 11,9)	<0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativ risiko for lungeforværring				
Til og med uge 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Til og med uge 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Gennemsnitlig absolut ændring fra baseline i kropsvægt (kg)				
Ved uge 24	2,8 (1,8; 3,7)	<0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Ved uge 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Gennemsnitlig absolut ændring fra baseline i BMI (kg/m²)				
Ved uge 24	0,94 (0,62; 1,26)	<0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Ved uge 48	0,93 (0,48; 1,38)	<0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Gennemsnitlig ændring fra baseline i z-scores				
Vægt-for-alder z-score ved uge 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
BMI-for-alder z-score ved uge 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001

CI: konfidensinterval, NA: ikke analyseret på grund af en lav forekomst af hændelserne

^a Behandlingsforskel=ivacaftors virkning – placebo virkning

^b CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* er et sygdomsspecifikt, sundhedsrelateret mål for livskvalitet for CF.

^c Studie 1-data var samlet fra CFQ-R for voksne/unge og CFQ-R for børn fra 12 til 13 år. Studie 2-data blev opnået fra CFQ-R for børn fra 6 til 11 år.

^d Hazard ratio for tid til første lungeforværring

^e Hos personer under 20 år (CDC vækstkurver)

Studie 5: studie hos patienter med CF med non-G551D gating-mutationer

Studie 5 var et fase 3, todelt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret overkrydsningsstudie (del 1), efterfulgt af en 16-ugers åben forlængelsesperiode (del 2), til at evaluere ivacaftors virkning og sikkerhed hos CF-patienter i alderen 6 år og derover, som har en *G970R* eller *non-G551D gating-mutation* i *CFTR*-genet (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* eller *G1349D*).

I del 1 blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten 150 mg ivacaftor eller placebo hver 12 time sammen med fedtholdig mad i 8 uger i tillæg til deres ordinerede behandlinger mod CF, og de overkrydsede til den anden behandling i andre 8 uger efter en 4- til 8-ugers udvaskningsperiode. Anvendelse af inhaleret hypertont saltvand var ikke tilladt. I del 2 fik alle patienter ivacaftor som angivet i del 1 i yderligere 16 uger. Varigheden af kontinuerlig ivacaftor-behandling var 24 uger for patienter, der var randomiseret til placebo/ivacaftor-behandlingssekvens i del 1, og 16 uger for patienter, der var randomiseret til ivacaftor/placebo-behandlingssekvens i del 1.

39 patienter (gennemsnitsalder 23 år) med *baseline*-FEV₁ ≥40 % forventet (gennemsnitlig FEV₁ 78 % forventet [interval: 43 % til 119 %]) indgik. 62 % (24/39) var bærere af *F508del-CFTR*-mutationen i den anden allel. I alt 36 patienter fortsatte i del 2 (18 i hver behandlingssekvens).

I del 1 af studie 5 var den gennemsnitlige FEV₁ procent af forventet ved *baseline* hos placebobehandlede patienter 79,3 %, mens den var 76,4 % hos ivacaftor-behandlede patienter. Den gennemsnitlige samlede værdi efter *baseline* var hhv. 76,0 % og 83,7 %. Den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* til og med uge 8 i procent af forventet FEV₁ (primære virkningsendepunkt) var 7,5 % i ivacaftor-perioden, og -3,2 % i placebo-perioden. Den observerede behandlingsforskel (95 % CI) mellem ivacaftor og placebo var 10,7 % (7,3; 14,1) ($p < 0,0001$).

Ivacaftors virkning i den samlede population i studie 5 (herunder de sekundære endepunkter absolut ændring i BMI efter 8 ugers behandling og absolut ændring i CFQ-R-score for respirationssymptomer til og med 8 ugers behandling) og ved individuel mutation (absolut ændring i sved-chlorid og i procent af forventet FEV₁ ved uge 8) vises i tabel 5. Virkningen hos patienter med *G970R*-mutationen kan ikke klarlægges på basis af det kliniske (procent af forventet FEV₁) og farmakodynamiske (sved-chlorid) respons på ivacaftor.

Tabel 5: Ivacaftors virkning på virkningsvariable i den samlede population og for specifikke CFTR-mutationer

Absolut ændring i procent af forventet FEV ₁	BMI (kg/m ²)	CFQ-R-score for respirationssymptomer (points)
til og med uge 8	ved uge 8	til og med uge 8
Alle patienter (N=39) Resultater vist som gennemsnitlig (95 % CI) ændring fra <i>baseline</i> for ivacaftor- vs placebobehandlede patienter:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Patienter grupperet under mutationstype (n) Resultater vist som gennemsnitlig (minimum; maksimum) ændring fra <i>baseline</i> for ivacaftor-behandlede patienter ved uge 8*:		
Mutation (n)	Absolut ændring i sved-chlorid (mmol/l)	Absolut ændring i procent af forventet FEV ₁ (procentpoints)
	Ved uge 8	Ved uge 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)

* Statistiske tests blev ikke udført på grund af små tal for de enkelte mutationer.

† Afspejler resultater fra den ene patient med *G551S*-mutation med data ved 8-ugers tidspunktet.

†† n=3 for analysen af den absolutte ændring i sved-chlorid.

Forårsager en *splicing*-defekt, der fører til kun lidt eller intet CFTR-protein på celleoverfladen.

I del 2 af studie 5 var den gennemsnitlige (SD) absolutte ændring i procent forventet FEV₁ efter 16 uger kontinuerlig ivacaftor-behandling (patienter randomiseret til ivacaftor/placebo-behandlingssekvensen i del 1) 10,4 % (13,2 %). Ved opfølgingsbesøget 4 uger efter afslutning på ivacaftor var den gennemsnitlige (SD) absolutte ændring i procent forventet FEV₁ fra del 2 ved uge 16 -5,9 % (9,4 %). For patienter randomiseret til placebo/ivacaftor-behandlingssekvensen i del 1 var der en yderligere gennemsnitlig (SD) ændring på 3,3 % (9,3 %) i procent forventet FEV₁ efter de yderligere 16 ugers behandling med ivacaftor. Ved opfølgingsbesøget 4 uger efter afslutning på ivacaftor var den gennemsnitlige (SD) absolutte ændring i procent forventet FEV₁ fra del 2, ved uge 16 -7,4 % (5,5 %).

Studie 3: studie hos patienter med CF med F508del-mutation i CFTR-genet

Studie 3 (del A) var et 16-ugers 4:1 randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2-studie med parallelle grupper af ivacaftor (150 mg hver 12. time) hos 140 patienter i alderen 12 år og derover med CF, som var homozygot for F508del-mutationen i CFTR-genet, og som havde FEV₁ ≥40 % af forventet værdi.

Den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* til og med uge 16 i procent af forventet FEV₁ (primært endepunkt for virkning) var 1,5 procentpoints i ivacaftor-gruppen, og -0,2 procentpoints i placebo-gruppen. Den estimerede behandlingsforskel for ivacaftor *versus* placebo var 1,7 procentpoints (95 % CI -0,6; 4,1), denne forskel var ikke statistisk signifikant ($P=0,15$).

Studie 4: åbent forlængelsesstudie

I studie 4 blev patienter, der gennemførte behandlingen i studie 1 og 2 med placebo, skiftet til ivacaftor, mens patienterne, der fik ivacaftor, fortsatte med at få det i mindst 96 uger, dvs. behandlingsvarigheden med ivacaftor var mindst 96 uger for patienter i placebo/ivacaftor-gruppen, og mindst 144 uger for patienter i ivacaftor/ivacaftor-gruppen.

144 patienter fra studie 1 indgik i studie 4, 67 i placebo/ivacaftor-gruppen og 77 i ivacaftor/ivacaftor-gruppen. 48 patienter fra studie 2 indgik i studie 4, 22 i placebo/ivacaftor-gruppen og 26 i ivacaftor/ivacaftor-gruppen.

Tabel 6 viser den gennemsnitlige (SD) absolutte ændring i procent af forventet FEV₁ for begge patientgrupper. For patienter i placebo/ivacaftor-gruppen er procent af forventet FEV₁ ved *baseline* værdien i studie 4, og for patienter i ivacaftor/ivacaftor-gruppen er værdien ved *baseline* værdien i studie 1 og 2.

Tabel 6: Ivacaftors virkning på procent af forventet FEV₁ i studie 4

Oprindeligt studie og behandlingsgruppe	Behandlingsvarighed med ivacaftor (uger)	Absolut ændring fra <i>baseline</i> i procent af forventet FEV ₁ (procentpoints)	
		N	Gennemsnit (SD)
Studie 1			
Ivacaftor	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			
Ivacaftor	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)

* Behandlingen fandt sted i løbet af et blindet, kontrolleret 48-ugers fase 3-studie.

[†] Ændring fra *baseline* i tidligere studie efter 48 ugers placebobehandling.

Når den gennemsnitlige (SD) absolute ændring i procent af forventet FEV₁ fra *baseline* i studie 4 sammenlignes for patienter i ivacaftor/ivacaftor-gruppen (n=72), som blev overført fra studie 1, var den gennemsnitlige (SD) absolutte ændring i procent af forventet FEV₁ 0,0 % (9,05), mens den var 0,6 % (9,1) for patienter i ivacaftor/ivacaftor-gruppen (n=25), som blev overført fra studie 2. Dette viser, at patienter i ivacaftor/ivacaftor-gruppen opretholdt den forbedring, der blev observeret ved uge 48 i det indledende studie (dag 0 til og med uge 48) i procent af forventet FEV₁ til og med uge 144. Der var ingen yderligere forbedring i studie 4 (uge 48 til og med uge 144).

For patienter i placebo/ivacaftor-gruppen fra studie 1 var den annualiserede hyppighed af lungeeksacerbationer højere i det indledende studie, hvor patienterne fik placebo (1,34 hændelser/år) end i det efterfølgende studie 4, hvor patienterne blev overført til ivacaftor (0,48 hændelser/år over dag 1 til uge 48 og 0,67 hændelser/år over uge 48 til 96). For patienter i ivacaftor/ivacaftor-gruppen fra

studie 1 var den annualiserede hyppighed af lungeeksacerbationer 0,57 hændelser/år over dag 1 til uge 48, når patienterne fik ivacaftor. Når de blev overført til studie 4 var hyppigheden af annualiserede lungeeksacerbationer 0,91 hændelser/år over dag 1 til uge 48 og 0,77 hændelser/år over uge 48 til 96.

For patienter, som blev overført fra studie 2, var antallet af hændelser overordnet set lavt.

Studie 6: studie hos patienter med CF med en R117H-mutation i CFTR-genet

Studie 6 var en evaluering af 69 patienter i alderen 6 år eller derover. 53 (76,8 %) patienter havde *F508del*-mutationen i den anden allel. Den bekræftede *R117H*-poly-T-variant var *5T* hos 38 patienter og *7T* hos 16 patienter. Ved *baseline* var den gennemsnitlige forventede FEV₁ 73 % (interval: 32,5 % til 105,5 %), og den gennemsnitlige alder var 31 år (interval: 6 til 68 år). Den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* til og med uge 24 i procent forventet FEV₁ (primært virkningsendepunkt) var 2,57 procentpoint i ivacaftorgruppen og 0,46 procentpoint i placebogruppen. Den estimerede forskel i behandlingen med ivacaftor *versus* placebo var 2,1 procentpoint (95 % CI -1,1, 5,4).

Der blev udført en forud planlagt undergruppeanalyse af patienter i alderen 18 år og derover (26 patienter, der fik placebo, og 24, der fik ivacaftor). Behandlingen med ivacaftor resulterede i en gennemsnitlig, absolut ændring i procent forventet FEV₁ til og med uge 24 på 4,5 procentpoint i ivacaftorgruppen *versus* -0,46 procentpoints i placebogruppen. Den estimerede forskel i behandlingen med ivacaftor *versus* placebo var 5,0 procentpoint (95 % CI 1,1, 8,8).

I en undergruppeanalyse af patienter med en bekræftet *R117H-5T*-variant var forskellen i den gennemsnitlige absolutte ændring fra *baseline* til og med uge 24 i procent forventet FEV₁ mellem ivacaftor og placebo 5,3 % (95 % CI 1,3, 9,3). Hos patienter med en bekræftet *R117H-7T*-variant var behandlingsforskellen mellem ivacaftor og placebo 0,2 % (95 % CI -8,1, 8,5).

For sekundære virkningsvariabler blev der ikke observeret nogen forskelle i behandlingen for ivacaftor *versus* placebo i absolut ændring fra *baseline* i BMI ved uge 24 eller tiden til første lungeforværring. Der blev observeret behandlingsforskelle i absolut ændring i CFQ-R-score for respirationssymptomer til og med uge 24 (forskellen i behandlingen med ivacaftor *versus* placebo var 8,4 [95 % CI 2,2, 14,6] point) og for den gennemsnitlige ændring fra *baseline* i sved-chlorid (se Farmakodynamisk virkning).

Studie 7: studie hos pædiatriske patienter med CF i alderen 2 til under 6 år med G551D- eller en anden gating-mutation

Ivacaftors farmakokinetiske profil, sikkerhed og virkning hos 34 patienter i alderen 2 til under 6 år med CF, som havde en *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*- eller *S549R*-mutation i *CFTR*-genet, blev vurderet i et 24-ugers, ikke kontrolleret studie med ivacaftor (patienter, der vejede under 14 kg fik ivacaftor 50 mg, og patienter, der vejede 14 kg eller derover, fik ivacaftor 75 mg). Ivacaftor blev administreret oralt hver 12. time sammen med fedtholdig mad i tillæg til deres ordinerede behandlinger for CF.

Patienterne i studie 7 var i alderen 2 til under 6 år (gennemsnitsalder 3 år). -Seksogtyve patienter ud af de 34, der indgik (76,5 %), havde en *CFTR*-genotype *G551D/F508del*, og kun 2 patienter havde en non-*G551D*-mutation (*S549N*). Gennemsnitlig (SD) sved-chlorid ved *baseline* (n=25) var 97,88 mmol/l (14,00). Gennemsnitlig (SD) fækal elastase-1-værdi ved *baseline* (n=27) var 28 µg/g (95).

Det primære sikkerhedsendepunkt blev evalueret til og med uge 24 (se pkt. 4.8). Sekundære og eksploratoriske evaluerede virkningsendepunkter var absolut ændring fra *baseline* i sved-chlorid til og med 24 ugers behandling, absolut ændring fra *baseline* i vægt, body mass index (BMI) og statur (støttet af z-scorer for vægt, BMI og statur) efter 24 ugers behandling og måling af pankreasfunktion, såsom fækal elastase-1. Data for procent forventet FEV₁ (eksploratorisk endepunkt) var tilgængelige for 3 patienter i gruppen med ivacaftor 50 mg og 17 patienter i doseringsgruppen med 75 mg.

Den gennemsnitlige (SD) samlede (begge doseringsgrupper med ivacaftor kombineret) absolutte ændring fra *baseline* i BMI ved uge 24 var 0,32 kg/m² (0,54), og den gennemsnitlige (SD) samlede ændring i BMI-for-alder z-score var 0,37 (0,42). Den gennemsnitlige (SD) samlede ændring i statur-for-alder z-score var -0,01 (0,33). Den gennemsnitlige (SD) samlede ændring fra *baseline* i fækal elastase-1 (n=27) var 99,8 µg/g (138,4). -Seks patienter med indledende niveau under 200 µg/g opnåede et niveau på ≥ 200 µg/g i uge 24. Den gennemsnitlige (SD) samlede ændring i procent forventet FEV₁ fra *baseline* ved uge 24 (eksploratorisk endepunkt) var 1,8 (17,81).

Studie 8: studie hos pædiatriske patienter med CF i alderen under 24 måneder

Ivacaftors farmakokinetiske profil, sikkerhed og virkninger hos patienter med CF i alderen 4 måneder til under 24 måneder blev vurderet i en kohorte af patienter med gennemført behandling i et igangværende 24-ugers, åbent, klinisk fase 3-studie hos patienter i alderen under 24 måneder (studie 8).

Del B af studie 8 inkluderede 19 patienter i alderen 12 måneder til under 24 måneder (gennemsnitlig alder på 15,2 måneder ved *baseline*), hvoraf 18 patienter gennemførte den 24-ugers behandlingsperiode, 11 patienter i alderen 6 måneder til under 12 måneder (gennemsnitlig alder 9,0 måneder ved *baseline*), hvor alle 11 patienter gennemførte den 24-ugers behandlingsperiode, og 6 patienter i alderen 4 måneder til under 6 måneder (gennemsnitlig alder 4,5 måneder ved *baseline*), hvor alle 6 patienter gennemførte den 24-ugers behandlingsperiode. Patienterne fik ivacaftor 25 mg, 50 mg eller 75 mg i henhold til deres alder og vægt ved hvert studiebesøg (se pkt. 4.2). Ivacaftor blev administreret oralt hver 12. time sammen med fedtholdig mad. Patienterne fortsatte med deres ordinerede standardbehandling af CF.

I del B af studie 8 blev det primære endepunkt, sikkerhed, evalueret i løbet af 24 uger (se pkt. 4.8). Sekundære endepunkter var evaluering af farmakokinetik og den absolutte ændring fra *baseline* i svedchlorid i løbet af 24 ugers behandling (se Farmakodynamiske virkninger). Tertiære endepunkter omfattede virkningsmålinger, såsom fækal elastase-1 og vækstparametre.

For patienter i alderen 4 måneder til under 24 måneder, hvor både værdier ved *baseline* og uge 24 var tilgængelige, er de gennemsnitlige (SD) z-scorer for vægt-for-alder, længde-for-alder og vægt-for-længde vist i tabel 7.

Tabel 7: Ivacaftors virkning på vækstparametre hos patienter i alderen 4 måneder til under 24 måneder med værdier ved *baseline* og uge 24

Parameter	Antal patienter	<i>Baseline</i>		Absolut ændring ved uge 24	
		Gennemsnit (SD)	Median (min; maks)	Gennemsnit (SD)	Median (min; maks)
z-score for vægt-for-alder	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54; 1,63]
z-score for længde-for-alder	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81; 3,38]
z-score for vægt-for-længde	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04; 2,22]

Hos patienter i alderen 4 måneder til under 24 måneder, hvor både *baseline*- og uge 24-værdier var tilgængelige, havde 18 patienter pankreasinsufficiens ved *baseline* (defineret som fækal elastase-1 <200 µg/g) med gennemsnitlige (SD) fækal elastase-1-værdier ved *baseline* og uge 24 på hhv. 25,5 µg/g (27,6) og 253,6 µg/g (128,3) (gennemsnitlig [SD] absolut ændring 228,41 µg/g [128,3]). Resultaterne var konsistente for kohorten med patienter fra 12 måneder til under 24 måneder, kohorten med patienter fra 6 måneder til under 12 måneder og kohorten med patienter fra 4 måneder til under 6 måneder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Kalydeco i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ivacaftors farmakokinetik er sammenlignelig for raske voksne frivillige og for patienter med CF.

Efter oral administration af en enkelt 150 mg dosis til raske frivillige, som havde indtaget mad, var gennemsnittet (\pm SD) for AUC og C_{\max} hhv. 10600 (5260) ng*t/ml og 768 (233) ng/ml. Efter dosering hver 12. time blev *steady-state* plasmakoncentrationer af ivacaftor opnået ved dag 3 til 5, med et akkumulationsforhold fra 2,2 til 2,9.

Absorption

Efter flere orale dosisadministrationer af ivacaftor øgedes eksponeringen for ivacaftor generelt med dosis fra 25 mg hver 12. time til 450 mg hver 12. time. Når det blev indtaget sammen med fedtholdig mad, øgedes eksponeringen for ivacaftor ca. 2,5 til 4 gange. Ivacaftor skal derfor administreres sammen med fedtholdig mad. Median (interval) t_{\max} er ca. 4,0 (3,0; 6,0) timer efter madindtagelse.

Ivacaftor-granulat (2 \times 75 mg breve) havde en biotilgængelighed, som svarede til 150 mg-tabletten, når det blev givet sammen med fedtholdig mad til raske, voksne personer. Det geometrisk mindste kvadraters gennemsnitsforhold (90 % CI) for granulat i forhold til tabletter var 0,951 (0,839; 1,08) for AUC_{0- ∞} og 0,918 (0,750; 1,12) for C_{\max} . Virkningen af mad på absorptionen af ivacaftor er tilsvarende for begge formuleringer, dvs. tabletter og granulat.

Fordeling

Ca. 99 % af ivacaftor er bundet til plasmaproteiner, primært til alfa-1-syre glycoprotein og albumin. Ivacaftor bindes ikke til røde blodlegemer hos mennesker.

Efter en oral administration af ivacaftor på 150 mg hver 12. time i 7 dage hos raske frivillige, som havde indtaget mad, var det gennemsnitlige (\pm SD) tilsyneladende fordelingsvolumen 353 l (122).

Biotransformation

Ivacaftor metaboliseres i udtalt grad hos mennesker. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer, at ivacaftor primært metaboliseres af CYP3A. M1 og M6 er to af ivacaftors hovedmetabolitter hos mennesker. M1 har ca. en sjettedel af ivacaftors styrke og anses for at være farmakologisk aktivt. M6 har under 1/50 af ivacaftors styrke og anses ikke for at være farmakologisk aktivt.

Virkingen af den heterozygote CYP3A4*22-genotype på eksponeringen for ivacaftor svarer til virkingen af administration sammen med en svag CYP3A4-hæmmer, som ikke er klinisk relevant. Ingen dosisjustering af ivacaftor vurderes nødvendig. Virkingen hos patienter med den homozygote CYP3A4*22-genotype forventes at være kraftigere. Der foreligger imidlertid ingen data for sådanne patienter.

Elimination

Efter oral administration hos raske frivillige blev størstedelen af ivacaftor (87,8 %) elimineret i fæces efter metabolisk konvertering. Hovedmetabolitterne M1 og M6 udgjorde ca. 65 % af den totale eliminerede dosis, hvoraf 22 % var M1 og 43 % var M6. Der var en ubetydelig udskillelse af ivacaftor i urinen, som det uændrede udgangsstof. Den tilsyneladende terminale halveringstid var ca. 12 timer efter en enkelt dosis efter indtagelse af mad. Den tilsyneladende clearance (CL/F) for ivacaftor var

sammenlignelig for raske personer og for patienter med CF. Gennemsnits-CL/F (\pm SD) for en enkelt 150 mg dosis var 17,3 (8,4) l/t hos raske personer.

Linearitet/non-linearitet

Ivacaftors farmakokinetik er generelt lineær med hensyn til tid eller et dosisinterval fra 25 mg til 250 mg.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Efter en enkelt dosis af 150 mg ivacaftor havde voksne personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) en sammenlignelig ivacaftor C_{\max} (gennemsnit [\pm SD] af 735 [331] ng/ml), men en ca. todobbelte forhøjelse i ivacaftor $AUC_{0-\infty}$ (gennemsnit [\pm SD] af 16800 [6140] ng*t/ml), sammenlignet med raske personer med matchende demografi. Simuleringer for forudsigelse af *steady-state*-eksponeringen for ivacaftor viste, at ved at reducere dosis fra 150 mg hver 12. time til 150 mg én gang dagligt, ville voksne personer med moderat nedsat leverfunktion have *steady-state* C_{\min} -værdier, som var sammenlignelige med de værdier, der blev opnået med en dosis på 150 mg hver 12. time hos voksne uden nedsat leverfunktion. Baseret på disse resultater anbefales et modificeret program med Kalydeco som monoterapi til patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Påvirkningen af svært nedsat leverfunktion (Child Pugh klasse C, score 10 til 15) på farmakokinetikken for ivacaftor er ikke undersøgt. Størrelsesordenen af den øgede eksponering hos disse patienter er ukendt, men den forventes at være højere end den observerede størrelsesorden hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Kalydeco anbefales derfor ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion, medmindre fordelene opvejer risiciene (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

En dosisjustering vurderes ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med ivacaftor hos patienter med nedsat nyrefunktion. I et farmakokinetisk studie hos mennesker, var der minimal elimination af ivacaftor og metabolitter i urinen (kun 6,6 % af den totale radioaktivitet blev genfundet i urinen). Der var en ubetydelig udskillelse af ivacaftor i urinen som uændret udgangsstof (under 0,01 % efter en enkelt oral dosis med 500 mg).

Dosisjusteringer anbefales ikke for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der rådes imidlertid til forsigtighed, når ivacaftor administreres til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under eller lig med 30 ml/min), eller med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Race

Racen havde ingen klinisk betydningsfuld virkning på farmakokinetikken af ivacaftor hos hvide (n=379) og ikke-hvide (n=29) patienter baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse.

Køn

De farmakokinetiske parametre for ivacaftor er sammenlignelige for mænd og kvinder.

Ældre

Kliniske studier af ivacaftor som monoterapi omfattede ikke et tilstrækkeligt antal patienter i alderen 65 år og ældre til at bestemme, om de farmakokinetiske parametre svarer til dem for yngre voksne.

Pædiatrisk population

Den forventede ivacaftor-eksponering, der er baseret på observerede ivacaftor-koncentrationer i fase 2- og 3-studier, bestemt ved hjælp af den populationsfarmakokinetiske analyse er vist pr. aldersgruppe i tabel 8.

Tabel 8: Gennemsnitlig (SD) ivacaftor-eksponering pr. aldersgruppe

Aldersgruppe	Dosis	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ,ss} (ng*t/ml)
4 måneder til under 6 måneder (≥ 5 kg)	25 mg hver 12. time	371 (183)	6480 (2520)
6 måneder til under 12 måneder (5 kg til < 7 kg) *	25 mg hver 12. time	336	5410
6 måneder til under 12 måneder (7 kg til < 14 kg)	50 mg hver 12. time	508 (252)	9140 (4200)
12 måneder til under 24 måneder (7 kg til < 14 kg)	50 mg hver 12. time	440 (212)	9050 (3050)
12 måneder til under 24 måneder (≥ 14 kg til < 25 kg)	75 mg hver 12. time	451 (125)	9600 (1800)
2- til 5-årige (< 14 kg)	50 mg hver 12. time	577 (317)	10500 (4260)
2- til 5-årige (≥ 14 kg til < 25 kg)	75 mg hver 12. time	629 (296)	11300 (3820)
6- til 11-årige † (≥ 14 kg til < 25 kg)	75 mg hver 12. time	641 (329)	10760 (4470)
6- til 11-årige † (≥ 25 kg)	150 mg hver 12. time	958 (546)	15300 (7340)
12- til 17-årige	150 mg hver 12. time	564 (242)	9240 (3420)
Voksne (≥ 18 år)	150 mg hver 12. time	701 (317)	10700 (4100)

* Værdier baseret på data fra en enkelt patient; standardafvigelse ikke rapporteret.

† Eksponeringer hos 6- til 11-årige er projektioner baseret på simuleringer fra den populationsfarmakokinetiske model med data opnået for denne aldersgruppe

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Drægtighed og fertilitet

Ivacaftor var forbundet med en let reduktion i sædblærevægten, en reduktion i det samlede fertilitetsindeks og antallet af drægtighedsperioder hos hunner, der blev parret med behandlede hanner, og med signifikante reduktioner i antallet af corpora lutea og implantationssteder med efterfølgende reduktioner i gennemsnitlig kuldstørrelse og det gennemsnitlige antal levedygtige embryoer pr. kuld hos behandlede hunner. Niveaue for ingen observerede bivirkninger (*no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) for fertilitetsfund giver et eksponeringsniveau på ca. 4 gange den systemiske eksponering for ivacaftor og dets metabolitter, når det administreres som ivacaftor-monoterapi hos voksne mennesker ved den maksimale anbefalede dosis til mennesker (*maximum recommended human dose*, MRHD). Der blev observeret placentar overførsel af ivacaftor hos drægtige rotter og kaniner.

Peri- og postnatal udvikling

Ivacaftor nedsatte overlevelse og diegivning og forårsagede en reduktion af afkommets kropsvægt. NOAEL for levedygtighed og vækst af afkommet giver et eksponeringsniveau ca. 3 gange den

systemiske eksponering for ivacaftor og dets metabolitter, når det administreres som ivacaftor-monoterapi hos voksne mennesker ved MRHD.

Forsøg med unge dyr

Der blev observeret fund af grå stær hos unge rotter doseret fra dag 7 efter fødslen til og med dag 35 ved eksponeringsniveauer af ivacaftor på 0,22 gange MRHD baseret på den systemiske eksponering for ivacaftor og dets metabolitter, når det administreres som ivacaftor-monoterapi. Dette fund er ikke blevet observeret hos fostre fra rottekuld behandlet med ivacaftor på gestationsdag 7 til 17, hos rotteunger eksponeret for ivacaftor via mælkeindtagelse op til dag 20 efter fødslen, hos 7 uger gamle rotter eller hos 3,5-5 måneder gamle hunde behandlet med ivacaftor. Den mulige relevans af disse fund for mennesker er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Silica, kolloid vandfri
Croscarmellosematrik
Hypromelloseacetatsuccinat
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mannitol
Sucralose
Natriumlaurylsulfat (E487)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Det er blevet påvist, at blandingen er stabil i en time efter opblanding.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Brev af biaksialt orienteret polyethylenterephthalat/polyethylen/folie/polyethylen (BOPET/PE/folie/PE).

Pakningsstørrelse på 56 breve (indeholder 4 enkeltmapper med 14 breve i hver).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU 1/12/782/003
EU/1/12/782/004
EU/1/12/782/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. juli 2012
Dato for seneste fornyelse: 28. april 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Langvarigt virkningsstudie til sammenligning af sygdomsprogression blandt børn med CF, der har en specificeret CFTR- <i>gating</i> -mutation og er i alderen 2 år til og med 5 år på tidspunktet for start på Kalydeco-behandling, versus sygdomsprogression i en parallelt matchet kohorte af børn med CF, der aldrig har fået Kalydeco-behandling.	Interimanalyse 1: December 2017
	Interimanalyse 2: December 2019
	Interimanalyse 3: December 2021
	Endelig rapport: December 2023

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL BLISTER – PAKNING MED 56 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg filmovertrukne tabletter
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Brugsanvisning

Tages sammen med fedtholdig mad.

Tabletterne må ikke knækkes, tygges eller opløses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kalydeco 150 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER – PAKNING MED 56 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tabletter
ivacaftor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL BLISTERKORT – PAKNING MED 28 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg filmovertrukne tabletter
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Brugsanvisning

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.

Tages sammen med fedtholdig mad.

Tabletterne må ikke knækkes, tygges eller opløses.

Indsæt flig nedenfor for at lukke

Åbn

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Kalydeco 150 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BLISTERKORT – PAKNING MED 28 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg filmovertrukne tabletter
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Brugsanvisning

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.

Tages sammen med fedtholdig mad.

Tabletterne må ikke knækkes, tygges eller opløses.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER – PAKNING MED 28 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tabletter
ivacaftor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL BLISTERKORT – PAKNING MED 28 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg filmovertrukne tabletter
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 75 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Brugsanvisning

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.

Tages sammen med fedtholdig mad.

Tabletterne må ikke knækkes, tygges eller opløses.

Indsæt flig nedenfor for at lukke

Åbn

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Kalydeco 75 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BLISTERKORT – PAKNING MED 28 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg filmovertrukne tabletter
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 75 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Brugsanvisning

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.

Tages sammen med fedtholdig mad.

Tabletterne må ikke knækkes, tygges eller opløses.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER – PAKNING MED 28 TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg tabletter
ivacaftor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg filmovertrukne tabletter
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Brugsanvisning

Tages sammen med fedtholdig mad.

Tablettene må ikke knækkes, tygges eller opløses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kalydeco 150 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDERETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg filmovertrukne tabletter
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 25 mg granulat i brev
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert brev med granulat indeholder 25 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i brev

56 breve

4 enkeltmapper med 14 breve i hver

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Brugsanvisning

Bland hele indholdet af et brev med 5 ml "alderssvarende" mosede fødevarer eller 5 ml væske, der er ved eller under stuetemperatur, og indtag det hele.

Anvendes inden for en time efter blanding, umiddelbart før eller efter et fedtholdigt måltid eller en fedtholdig snack.

Løft her for at åbne

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kalydeco 25 mg granulat

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMSTE EMBALLAGE

MAPPE TIL BREVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 25 mg granulat i brev
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert brev med granulat indeholder 25 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i brev

14 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Brugsanvisning

Bland hele indholdet af et brev med 5 ml ”alderssvarende” mosede fødevarer eller 5 ml væske, der er ved eller under stuetemperatur, og indtag det hele.

Anvendes inden for en time efter blanding, umiddelbart før eller efter et fedtholdigt måltid eller en fedtholdig snack.

Brug doserne til alle 7 dage, inden du starter på en ny mappe.

Morgen

Aften

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/006

13. BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kalydeco 25 mg granulat
ivacaftor
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 50 mg granulat i brev
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert brev med granulat indeholder 50 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i brev

56 breve

4 enkeltmapper med 14 breve i hver

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Brugsanvisning

Bland hele indholdet af et brev med 5 ml ”alderssvarende” mosede fødevarer eller 5 ml væske, der er ved eller under stuetemperatur, og indtag det hele.

Anvendes inden for en time efter blanding, umiddelbart før eller efter et fedtholdigt måltid eller en fedtholdig snack.

Løft her for at åbne

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kalydeco 50 mg granulat

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMSTE EMBALLAGE

MAPPE TIL BREVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 50 mg granulat i brev
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert brev med granulat indeholder 50 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i brev

14 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Brugsanvisning

Bland hele indholdet af et brev med 5 ml ”alderssvarende” mosedede fødevarer eller 5 ml væske, der er ved eller under stuetemperatur, og indtag det hele.

Anvendes inden for en time efter blanding, umiddelbart før eller efter et fedtholdigt måltid eller en fedtholdig snack.

Brug doserne til alle 7 dage, inden du starter på en ny mappe.

Morgen

Aften

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/003

13. BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kalydeco 50 mg granulat
ivacaftor
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg granulat i brev
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert brev med granulat indeholder 75 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i brev

56 breve

4 enkeltmapper med 14 breve i hver

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Brugsanvisning

Bland hele indholdet af et brev med 5 ml ”alderssvarende” mosede fødevarer eller 5 ml væske, der er ved eller under stuetemperatur, og indtag det hele.

Anvendes inden for en time efter blanding, umiddelbart før eller efter et fedtholdigt måltid eller en fedtholdig snack.

Løft her for at åbne

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Kalydeco 75 mg granulat

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLSTE EMBALLAGE

MAPPE TIL BREVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kalydeco: 75 mg granulat i brev
ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert brev med granulat indeholder 75 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i brev

14 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Brugsanvisning

Bland hele indholdet af et brev med 5 ml "alderssvarende" mosedede fødevarer eller 5 ml væske, der er ved eller under stuetemperatur, og indtag det hele.

Anvendes inden for en time efter blanding, umiddelbart før eller efter et fedtholdigt måltid eller en fedtholdig snack.

Brug doserne til alle 7 dage, inden du starter på en ny mappe.

Morgen

Aften

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/782/004

13. BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREVE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kalydeco 75 mg granulat
ivacaftor
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Kalydeco 75 mg fillovertrukne tabletter Kalydeco 150 mg fillovertrukne tabletter ivacaftor

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kalydeco
3. Sådan skal du tage Kalydeco
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kalydeco indeholder det aktive stof ivacaftor. Ivacaftor virker på niveauet for cystisk fibrose transmembran-konduktansregulatoren (CFTR), et protein, der danner en kanal ved celleoverfladen, så partikler som chlorid kan føres ind og ud af cellen. På grund af mutationer i *CFTR*-genet (se nedenfor) er chloridoverførslen nedsat hos personer med cystisk fibrose (CF). Ivacaftor hjælper visse unormale CFTR-proteiner med at åbne kanalerne hyppigere, så chlorid nemmere kan føres ind og ud af cellen.

Kalydeco tabletter er indiceret:

- Som monoterapi til patienter i alderen 6 år og derover, der vejer 25 kg eller mere, med cystisk fibrose (CF), som har en *R117H-CFTR*-mutation eller en af de følgende *gating*-mutationer i *CFTR*-genet: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R*.
- I kombination med tezacaftor/ivacaftor tabletter til patienter i alderen 6 år og ældre med CF, som har to *F508del*-mutationer i *CFTR*-genet (homozygot for *F508del*-mutationen), eller som har en *F508del*-mutation og bestemte andre mutationer, der medfører nedsat mængde og/eller funktion af CFTR-proteinet (heterozygot for *F508del*-mutationen med en resterende funktion (RF)-mutation). Hvis du har fået ordineret Kalydeco, som skal tages sammen med tezacaftor/ivacaftor, skal du læse indlægssedlen for sidstnævnte. Den indeholder vigtige oplysninger om, hvordan disse to lægemidler skal tages.
- I kombination med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor tabletter til patienter i alderen 6 år og ældre, som har CF, med mindst én *F508del*-mutation i *CFTR*-genet. Hvis du har fået ordineret, at Kalydeco skal tages sammen med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, bør du læse indlægssedlen for sidstnævnte. Den indeholder vigtig information om, hvordan du skal tage disse to lægemidler.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Kalydeco

Tag ikke Kalydeco

- hvis du er allergisk over for ivacaftor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kalydeco (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Kalydeco.

- Kontakt lægen, hvis du har leverproblemer eller har haft det tidligere. Lægen kan finde det nødvendigt at justere din dosis.
- Forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet er blevet observeret hos nogle personer, der fik Kalydeco (alene eller i kombination med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Fortæl det straks til lægen, hvis du har nogle af disse symptomer, da de kan være tegn på leverproblemer:
 - smerter eller ubehag i den øvre højre del af maven
 - gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene
 - appetitløshed
 - kvalme eller opkastning
 - mørk urin

Din læge vil tage nogle blodprøver for at kontrollere din lever før og under behandlingen, især i løbet af det første år, og især hvis dine blodprøver tidligere har vist høje leverenzymmer.

- Kontakt lægen, hvis du har nyreproblemer eller har haft det tidligere.
- Kalydeco (alene eller i kombination med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) bør ikke anvendes, hvis du har gennemgået en organtransplantation.
- Tal med lægen, hvis du bruger hormonbaseret prævention – for eksempel kvinder, der bruger p-piller. Dette kan betyde, at der er større sandsynlighed for, at du får et udslæt, mens du tager Kalydeco i kombination med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.
- En unormal tilstand i linsen i øjet (grå stær), der ikke påvirker synet, er blevet bemærket hos nogle børn og unge behandlet med Kalydeco (alene eller i kombination med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Din læge kan udføre nogle øjenundersøgelser før og under behandlingen.
- Kalydeco (alene eller i kombination med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) må kun anvendes, hvis du har en af mutationerne i *CFTR*-genet, som er anført i punkt 1 (Virkning og anvendelse).

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn under 4 måneder, da det er ukendt, om ivacaftor er sikkert og effektivt til disse børn.

Dette lægemiddel må ikke gives i kombination med tezacaftor/ivacaftor til børn under 6 år eller i kombination med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor til børn under 6 år, da det er ukendt, om det er sikkert og effektivt til dem.

Brug af anden medicin sammen med Kalydeco

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Nogle lægemidler kan påvirke den måde, Kalydeco virker på, eller gøre bivirkninger mere sandsynlige. Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager et eller flere af lægemidlerne angivet nedenfor. Lægen kan beslutte at justere din dosis, eller at du har behov for ekstra kontroller.

- **Antimykotika** (anvendes til behandling af svampeinfektioner). Disse indbefatter fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol og voriconazol.
- **Antibiotika** (anvendes til behandling af bakterieinfektioner). Disse indbefatter clarithromycin, erythromycin, rifabutin, rifampicin og telithromycin.
- **Epilepsimedicin** (anvendes til behandling af epileptiske krampeanfald). Disse indbefatter carbamazepin, phenobarbital og phenytoin.
- **Naturlægemidler**. Disse indbefatter prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*).
- **Immunundertrykkende midler** (anvendes efter en organtransplantation). Disse indbefatter ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus.
- **Hjerteglycosider** (anvendes til behandling af visse hjertetilstande). Disse indbefatter digoxin.
- **Antikoagulantia** (anvendes til forebyggelse af blodpropper). Disse indbefatter warfarin.
- **Lægemidler mod diabetes**. Disse indbefatter glimepirid og glipizid.
- **Lægemidler til sænkning af blodtrykket**. Disse indbefatter verapamil.

Brug af Kalydeco sammen med mad og drikke

Undgå mad og drikke, der indeholder grapefrugt, i løbet af behandlingen med Kalydeco, da det kan forøge bivirkningerne ved Kalydeco ved at øge mængden af ivacaftor i din krop.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Det kan være bedst at undgå at anvende Kalydeco under graviditeten, hvis det er muligt, og din læge vil hjælpe dig med at beslutte, hvad der er det bedste for dig og dit barn.

Det er ukendt, om ivacaftor udskilles i human mælk. Hvis du planlægger at amme, skal du spørge din læge til råds, før du tager Kalydeco. Din læge vil beslutte, om det er bedst, at du stopper amningen eller behandlingen med ivacaftor. Din læge vil tage højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kalydeco kan gøre dig svimmel. Hvis du føler dig svimmel, må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner.

Kalydeco indeholder lactose og natrium.

Kalydeco indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Kalydeco

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Din læge vil bestemme hvilken medicin og dosis, der er den rigtige til dig.

Doseringsanbefalinger for Kalydeco er vist i tabel 1.

Tabel 1: Doseringsanbefalinger

	Morgen	Aften
Kalydeco som monoterapi		
6 år og ældre, ≥ 25 kg	Én Kalydeco 150 mg tablet	Én Kalydeco 150 mg tablet
Kalydeco i kombination med tezacaftor/ivacaftor		
6 år til under 12 år, < 30 kg	Én tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg tablet	Én Kalydeco 75 mg tablet
6 år til under 12 år, ≥ 30 kg	Én tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tablet	Én Kalydeco 150 mg tablet
12 år og ældre	Én tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tablet	Én Kalydeco 150 mg tablet
Kalydeco i kombination med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 år til under 12 år, < 30 kg	To ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg tabletter	Én Kalydeco 75 mg tablet
6 år til under 12 år, ≥ 30 kg	To ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg tabletter	Én Kalydeco 150 mg tablet
12 år og ældre	To ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg tabletter	Én Kalydeco 150 mg tablet

Morgen- og aftendoserne skal tages med ca. 12 timers mellemrum sammen med mad, der indeholder fedt.

Du skal blive ved med at bruge alle andre lægemidler, du bruger, medmindre lægen fortæller dig, at du skal holde op med at bruge et eller flere af dem.

Hvis du har leverproblemer, enten moderate eller svære, kan det være nødvendigt, at din læge reducerer dosis af dine tabletter, da din lever ikke vil udskille lægemidlet lige så hurtigt som hos personer med normal leverfunktion.

Dette lægemiddel er til oral anvendelse.

Slug tabletten hel. Tabletterne må ikke knækkes, tygges eller opløses. Tag Kalydeco tabletterne sammen med mad, der indeholder fedt.

Måltider eller snacks, der indeholder fedt, omfatter måltider og snacks fremstillet med smør eller olie, eller som indeholder æg. Andre fedtholdige madvarer er:

- ost, sødmælk, sødmælksprodukter, yoghurt, chokolade
- kød, fed fisk
- avocadoer, hummus, sojabaserede produkter (tofu)
- nødder, fedtholdige energibarer eller -drikke

Hvis du har taget for meget Kalydeco

Du kan opleve bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger, som nævnes i punkt 4 nedenfor. Hvis du gør det, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds. Hvis det er muligt, skal du medbringe din medicin og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt at tage Kalydeco

Tag den glemte dosis, hvis der er gået under 6 timer fra du skulle have taget en dosis. Ellers skal du vente indtil den næste planlagte dosis, som du normalt ville gøre. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Kalydeco

Tag Kalydeco så længe, som lægen anbefaler det. Du må ikke stoppe, medmindre lægen råder dig til det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Mavesmerter og forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet.

Mulige tegn på leverproblemer

Forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet, som er almindelige hos patienter med CF, er også blevet indberettet hos patienter, der har taget Kalydeco alene eller i kombination med tezacaftor/ivacaftor eller ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Hos patienter, der har taget Kalydeco i kombination med ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, er der blevet indberettet **leverskade og forværret leverfunktion** hos personer med svær leversygdom. Den forværede leverfunktion kan være alvorlig og kan kræve transplantation.

Følgende kan være tegn på leverproblemer:

- smerter eller ubehag i den øvre højre del af maven
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- appetitløshed
- kvalme eller opkastning
- mørk urin

Fortæl det straks til lægen, hvis du har en eller flere af disse symptomer.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- infektion i de øvre luftveje (forkølelse), herunder ondt i halsen og tilstoppet næse
- hovedpine
- svimmelhed
- diarré
- mavesmerter
- ændrede bakterietyper i slim
- forhøjede niveauer af leverenzymmer (tegn på belastning af leveren)
- udslæt

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- næseflåd
- øresmerter, øreproblemer
- ringen for ørerne
- rødme i ørerne
- sygdom i det indre øre (følelse af at være svimmel eller dreje rundt)
- bihuleproblemer (tilstoppede bihuler)
- rødme i halsen
- knude i brystet
- kvalme

- influenza
- lavt blodsukker (hypoglykæmi)
- unormal vejrtrækning (stakåndethed eller vejrtrækningsproblemer)
- luft i maven (flatulens)
- bumser (akne)
- kløende hud
- forhøjet niveau af kreatinfosfokinase (tegn på muskelnedbrydning) påvist i blodprøver

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- tilstoppede ører
- brystbetændelse
- forstørrede bryster hos drenge/mænd
- ændring af eller smerter i brystvorter
- pibende vejrtrækning
- forhøjet blodtryk

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

Bivirkninger, der observeres hos børn og unge, svarer til dem, der observeres hos voksne. Forhøjede niveauer af leverenzymet i blodet observeres dog hyppigere hos små børn.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, blisteren og flaskeetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kalydeco indeholder:

Aktivt stof: ivacaftor.

Kalydeco 75 mg filmovertrukne tabletter

Hver 75 mg filmovertrukket tablet indeholder 75 mg ivacaftor.

Kalydeco 150 mg filmovertrukne tabletter

Hver 150 mg filmovertrukket tablet indeholder 150 mg ivacaftor.

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletkerne: cellulose, mikrokrySTALLinsk, lactosemonohydrat, hypromelloseacetatsuccinat, croscarmellosenatrium, natriumlaurilsulfat (E487), silica, kolloid vandfri, og magnesiumsterat.
- Filmovertræk: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol (PEG3350), talcum, indigocarmin aluminium lake (E132) og carnaubavoks.
- Prægeblæk: shellac, jernoxid, sort (E172), propylenglycol (E1520) og ammoniakopløsning, koncentreret.

Se sidst i punkt 2 – Kalydeco indeholder lactose og natrium.

Udseende og pakningsstørrelser

Kalydeco 75 mg filmovertrukne tabletter er lyseblå, kapselformede, 12,7 mm × 6,8 mm og præget med “V 75” i sort blæk på den ene side og glat på den anden side.

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige:

- Blisterkortpakning med 28 filmovertrukne tabletter

Kalydeco 150 mg filmovertrukne tabletter er lyseblå, kapselformede, 16,5 mm × 8,4 mm og præget med “V 150” i sort blæk på den ene side og glat på den anden side.

Findes i følgende pakningsstørrelser:

- Blisterkortpakning med 28 filmovertrukne tabletter
- Blisterpakning med 56 filmovertrukne tabletter
- Beholder med 56 filmovertrukne tabletter

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland
Tlf.: +353 (0)1 761 7299

Fremstiller

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Storbritannien (Nordirland)

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:

+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη Εταιρία

Τηλ: +30 (211) 2120535

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

Italia

Vertex Pharmaceuticals (Italy) S.r.l.

Tel: +39 0697794000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Indlægsseddel: Information til patienten

Kalydeco 25 mg granulat i brev
Kalydeco 50 mg granulat i brev
Kalydeco 75 mg granulat i brev
ivacaftor

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Kalydeco
3. Sådan skal dit barn tage Kalydeco
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kalydeco indeholder det aktive stof ivacaftor. Ivacaftor virker på niveauet for cystisk fibrose transmembran-konduktansregulatoren (CFTR), et protein, der danner en kanal ved celleoverfladen, så partikler som chlorid kan føres ind og ud af cellen. På grund af mutationer i *CFTR*-genet (se nedenfor) er chloridoverførslen nedsat hos personer med cystisk fibrose (CF). Ivacaftor hjælper visse unormale CFTR-proteiner med at åbne kanalerne hyppigere, så chlorid nemmere kan føres ind og ud af cellen.

Kalydeco-granulat anvendes til behandling af spædbørn og børn i alderen 4 måneder og derover, der vejer fra 5 kg til mindre end 25 kg, med cystisk fibrose (CF), som har en *R117H-CFTR*-mutation eller en af de følgende *gating*-mutationer i *CFTR*-genet: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R*.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Kalydeco

Tag ikke Kalydeco

- hvis dit barn er allergisk over for ivacaftor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kalydeco (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge, før dit barn tager Kalydeco.

- Kontakt dit barns læge, hvis dit barn har leverproblemer eller har haft det tidligere. Dit barns læge kan finde det nødvendigt at justere dit barns dosis.
- Forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet er blevet observeret hos nogle personer, der fik Kalydeco. Fortæl det straks til dit barns læge, hvis dit barn har nogle af disse symptomer, da de kan være tegn på leverproblemer:
 - smerter eller ubehag i den øvre højre del af maven
 - gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene
 - appetitløshed
 - kvalme eller opkastning
 - mørk urin

Dit barns læge vil tage nogle blodprøver for at kontrollere dit barns lever før og under behandlingen, især i løbet af det første år, og især hvis dits barns blodprøver tidligere har vist høje leverenzymmer.

- Kontakt dit barns læge, hvis du har fået at vide, at dit barn har nyreproblemer eller har haft det tidligere.
- Kalydeco bør ikke anvendes til patienter, som har gennemgået en organtransplantation.
- En unormal tilstand i linsen i øjet (grå stær), der ikke påvirker synet, er blevet bemærket hos nogle børn og unge under behandlingen.

Dit barns læge kan udføre nogle øjenundersøgelser før og under behandling med ivacaftor.

Børn

Dette lægemiddel må ikke gives til børn under 4 måneder, da det er ukendt, om ivacaftor er sikkert og effektivt til disse børn.

Brug af anden medicin sammen med Kalydeco

Fortæl altid dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Nogle lægemidler kan påvirke den måde, Kalydeco virker på, eller gøre bivirkninger mere sandsynlige. Du skal især fortælle det til dit barns læge, hvis dit barn tager et eller flere af lægemidlerne angivet nedenfor. Dit barns læge kan beslutte at justere dit barns dosis, eller om det er nødvendigt med ekstra kontroller.

- **Antimykotika** (anvendes til behandling af svampeinfektioner). Disse indbefatter fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol og voriconazol.
- **Antibiotika** (anvendes til behandling af bakterieinfektioner). Disse indbefatter clarithromycin, erythromycin, rifabutin, rifampicin og telithromycin.
- **Epilepsimedicin** (anvendes til behandling af epileptiske krampeanfald). Disse indbefatter carbamazepin, phenobarbital og phenytoin.
- **Naturlægemidler**. Disse indbefatter prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*).
- **Immunundertrykkende midler** (anvendes efter en organtransplantation). Disse indbefatter ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus.
- **Hjerteglycosider** (anvendes til behandling af visse hjertetilstande). Disse indbefatter digoxin.
- **Antikoagulantia** (anvendes til forebyggelse af blodpropper). Disse indbefatter warfarin.
- **Lægemidler mod diabetes**. Disse indbefatter glimepirid og glipizid.
- **Lægemidler til sænkning af blodtrykket**. Disse indbefatter verapamil.

Brug af Kalydeco sammen med mad og drikke

Undgå at give dit barn mad eller drikke, der indeholder grapefrugt, i løbet af behandlingen med Kalydeco, da det kan forøge bivirkningerne ved Kalydeco ved at øge mængden af ivacaftor i dit barns krop.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kalydeco kan gøre dit barn svimmel. Hvis dit barn føler sig svimmel, tilrådes det, at dit barn ikke cykler eller gør andre ting, der kræver barnets fulde opmærksomhed.

Kalydeco indeholder lactose og natrium.

Kontakt dit barns læge, før dit barn tager dette lægemiddel, hvis dit barns læge har fortalt dig, at dit barn ikke tåler visse sukkerarter.

Kalydeco indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal dit barn tage Kalydeco

Giv altid dit barn lægemidlet nøjagtigt efter dit barns læges anvisning. Er du i tvivl, så spørg dit barns læge.

Dit barns læge vil fastsætte den korrekte dosis til dit barn. Dit barn skal blive ved med at bruge alle andre lægemidler, medmindre lægen fortæller dit barn, at han/hun skal holde op med at bruge et eller flere af dem.

Doseringsanbefalinger for Kalydeco kan ses i tabel 1.

Tabel 1: Doseringsanbefalinger til børn i alderen 4 måneder og derover

Alder	Vægt	Dosis	Samlet daglig dosis
4 måneder til under 6 måneder	5 kg eller derover	Et Kalydeco-brev med 25 mg granulat, der tages oralt hver 12. time sammen med fedtholdig mad	50 mg
6 måneder og derover	5 kg til mindre end 7 kg	Et Kalydeco-brev med 25 mg granulat, der tages oralt hver 12. time sammen med fedtholdig mad	50 mg
	7 kg til mindre end 14 kg	Et Kalydeco-brev med 50 mg granulat, der tages oralt hver 12. time sammen med fedtholdig mad	100 mg
	14 kg til mindre end 25 kg	Et Kalydeco-brev med 75 mg granulat, der tages oralt hver 12. time sammen med fedtholdig mad	150 mg
	25 kg eller mere	Se indlægssedlen for Kalydeco tabletter	

Hvis dit barn har leverproblemer, kan det være nødvendigt, at dit barns læge reducerer dosis af Kalydeco, da dit barns lever ikke vil udskille lægemidlet lige så hurtigt som hos børn med normal leverfunktion.

- **Moderate leverproblemer hos børn i alderen 6 måneder eller derover:** dosis kan reduceres til halvdelen af den dosis, der er angivet i den ovenstående tabel, dvs. ét brev en gang dagligt.
- **Svære leverproblemer hos børn i alderen 6 måneder eller derover:** lægemidlet bør ikke anvendes, men dit barns læge kan beslutte, at det er passende for dit barn at bruge lægemidlet. I så fald skal dosen (der er angivet i den ovenstående tabel) reduceres til ét brev hver anden dag.

- **Leverproblemer hos børn i alderen 4 måneder til under 6 måneder:** lægemidlet bør ikke anvendes, men dit barns læge kan beslutte, at det er passende for dit barn at bruge lægemidlet, og hvilken dosis dit barn skal have.

Kalydeco er til oral anvendelse.

Hvert brev er kun til engangsbrug.

Sådan giver du Kalydeco til dit barn

- Hold brevet med granulat, så klippelinjen er øverst.
- Ryst brevet forsigtigt, så indholdet lægger sig i bunden.
- Riv eller klip langs klippelinjen for at åbne brevet.
- Bland hele brevets indhold med 5 ml ”alderssvarende” mosede fødevarer eller væske. Maden eller væsken skal have stuetemperatur eller være kold. Eksempler på alderssvarende mosede fødevarer eller væske er pureret frugt eller grøntsager, yoghurt, æblegrød, vand, mælk, brystmælk, modermælkserstatning eller juice.
- Efter opblandingen skal du straks give det til barnet. Hvis dette ikke er muligt, skal barnet have blandingen inden for en time. Sørg for, at barnet indtager hele blandingen straks.
- Barnet skal have et fedtholdigt måltid eller mellemmåltid lige før eller lige efter indtagelse af medicinen (se eksempler nedenfor).

Måltider eller snacks, der indeholder fedt, omfatter måltider og snacks fremstillet med smør eller olie, eller som indeholder æg. Andre fedtholdige madvarer er:

- ost, sødmælk, sødmælksprodukter, yoghurt, brystmælk, modermælkserstatning, chokolade
- kød, fed fisk
- avocadoer, hummus, sojabaserede produkter (tofu)
- nødder, fedtholdige energibarer eller -drikke

Hvis dit barn har taget for meget Kalydeco

Dit barn kan opleve bivirkninger, herunder bivirkninger, som nævnes i punkt 4 nedenfor. Hvis dit barn gør det, skal du spørge dit barns læge eller apotekspersonalet til råds. Hvis det er muligt, skal du medbringe dit barns medicin og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt at give dit barn Kalydeco

Giv den glemte dosis, hvis der er gået under 6 timer fra dit barn skulle have haft en dosis. Ellers skal du vente indtil den næste planlagte dosis, som du normalt ville gøre. Du må ikke give dit barn en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at give dit barn Kalydeco

Giv Kalydeco til dit barn så længe, som dit barns læge anbefaler det. Du må ikke stoppe, medmindre dit barns læge råder dig til det. Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Mavesmerter og forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet.

Mulige tegn på leverproblemer

Forhøjede niveauer af leverenzymer i blodet er almindelige hos patienter med CF. Følgende kan være tegn på leverproblemer:

- smerter eller ubehag i den øvre højre del af maven
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- appetitløshed
- kvalme eller opkastning
- mørk urin

Fortæl det straks dit barns læge, hvis barnet får et eller flere af disse.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- infektion i de øvre luftveje (forkølelse), herunder ondt i halsen og tilstoppet næse
- hovedpine
- svimmelhed
- diarré
- mave- eller abdominalsmerter
- ændrede bakterietyper i slim
- forhøjede leverenzymer (tegn på stress af leveren)
- udslæt

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- næseflåd
- øresmerter, øreproblemer
- ringen for ørerne
- rødme i ørerne
- sygdom i det indre øre (følelse af at være svimmel eller dreje rundt)
- tilstoppede bihuler
- rødme i halsen
- knude i brystet

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- tilstoppede ører
- brystbetændelse
- forstørrede bryster hos drenge/mænd
- ændring af eller smerter i brystvorter

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

Bivirkninger, der observeres hos børn og unge, svarer til dem, der observeres hos voksne. Forhøjede niveauer af leverenzymer i blodet observeres dog hyppigere hos små børn.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med barnets læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, mappen og brevet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Det er blevet påvist, at blandingen er stabil i en time efter opblanding.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kalydeco indeholder:

Kalydeco 25 mg granulat i brev:

Aktivt stof: Ivacaftor. Hvert brev indeholder 25 mg ivacaftor.

Kalydeco 50 mg granulat i brev:

Aktivt stof: Ivacaftor. Hvert brev indeholder 50 mg ivacaftor.

Kalydeco 75 mg granulat i brev:

Aktivt stof: Ivacaftor. Hvert brev indeholder 75 mg ivacaftor.

Øvrige indholdsstoffer: Silica, kolloid vandfri, croscarmellosenatrium, hypromelloseacetatsuccinat, lactosemonohydrat, magnesiumsterat, mannitol, sucralose og natriumlaurilsulfat (E487).

Se sidst i punkt 2 – Kalydeco indeholder lactose og natrium.

Udseende og pakningsstørrelser

Kalydeco 25 mg granulat i brev er et hvidt eller off-white granulat.

Kalydeco 50 mg granulat i brev er et hvidt eller off-white granulat.

Kalydeco 75 mg granulat i brev er et hvidt eller off-white granulat.

Granulatet leveres i breve.

- Pakningsstørrelse på 56 breve (indeholder 4 enkeltmapper med 14 breve i hver).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Irland
Tlf.: +353 (0)1 761 7299

Fremstiller

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Storbritannien (Nordirland)

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.