

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg tabletter, filmdrasjerte
Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kalydeco 75 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg ivakaftor (ivacaftor).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 83,6 mg laktosemonohydrat.

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg ivakaftor (ivacaftor).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 167,2 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Kalydeco 75 mg tabletter, filmdrasjerte

Lyseblå, kapselformede filmdrasjerte tabletter som har "V 75" i svart trykk på den ene siden og er blanke på den andre siden (12,7 mm x 6,8 mm i modifisert tablettform).

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kalydeco tabletter er indisert

- som monoterapi til behandling av voksne, ungdom og barn fra 6 års alder, som veier 25 kg eller mer, med cystisk fibrose (CF), som har en *R117H CFTR*-mutasjon eller en av følgende regulerings (klasse III)-mutasjoner 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 kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor tabletter til behandling av voksne, ungdom og barn fra 6 års alder med cystisk fibrose (CF) som er homozygote for *F508del*-mutasjonen, eller som er heterozygote for *F508del*-mutasjonen og har en av følgende mutasjoner 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 kombinasjonsregime med ivakaftortezakافت/eleksakaftor tabletter for behandling av voksne, ungdom og barn 6 år og eldre med cystisk fibrose (CF) som har minst én *F508del*-mutasjon i *CFTR*-genet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kalydeco skal kun forskrives av leger med erfaring innen behandling av cystisk fibrose. Dersom pasientens genotype er ukjent, bør det foretas en nøyaktig og validert genotypingsmetode før behandlingsstart for å bekrefte en indisert mutasjon i *CFTR*-genet (se pkt. 4.1). Fasen av poly-T-varianten identifisert med *R117H*-mutasjonen bør fastsettes i samsvar med lokale kliniske anbefalinger.

Dosering

Voksne, ungdom og barn 6 år og eldre bør følge dosering som angitt i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsanbefalinger

	Morgen	Kveld
Ivakaftor som monoterapi		
6 år og eldre, ≥ 25 kg	Én ivakaftor 150 mg tablett	Én ivakaftor 150 mg tablett
Ivakaftor i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor		
6 år til < 12 år, < 30 kg	Én tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg tablett	Én ivakaftor 75 mg tablett
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	Én tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tablett	Én ivakaftor 150 mg tablett
12 år og eldre	Én tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tablett	Én ivakaftor 150 mg tablett
Ivakaftor i kombinasjon med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor		
6 år til < 12 år, < 30 kg	To ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg tabletter	Én ivakaftor 75 mg tablett
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	To ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg tabletter	Én ivakaftor 150 mg tablett
12 år og eldre	To ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg tabletter	Én ivakaftor 150 mg tablett

Morgen- og kveldsdosen skal tas med omtrent 12 timers mellomrom sammen med fettholdig mat (se administrasjonsmåte).

Glemt dose

Dersom det har gått 6 timer eller mindre siden glemt morgen- eller kveldsdose, skal pasienten rådes til å ta den så snart som mulig, og deretter ta neste dose til fastsatt tid. Dersom det er gått mer enn 6 timer fra tidspunktet dosen vanligvis tas, skal pasienten rådes til å vente til neste fastsatte dose.

Pasienter som får Kalydeco i et kombinasjonsregime, skal rådes til å ikke ta mer enn én dose av hvert legemiddel samtidig.

Samtidig bruk av CYP3A-hemmere

Ved samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A-hemmere, enten som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, bør dosen

reduseres (se tabell 2 for anbefalt dose). Doseringsintervallene bør endres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 4.5).

Tabell 2: Doseringsanbefalinger for samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A-hemmere

	Moderate CYP3A-hemmere	Sterke CYP3A-hemmere
Ivakaftor som monoterapi		
6 år og eldre, ≥ 25 kg	Én tablett ivakaftor 150 mg om morgenen én gang daglig. Ingen kveldsdose.	Én tablett ivakaftor 150 mg to ganger i uken med omtrent 3 til 4 dagers mellomrom. Ingen kveldsdose.
Ivakaftor i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor		
6 år til < 12 år, < 30 kg	Alternerende hver morgen: - én tablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg den første dagen - én tablett ivakaftor 75 mg påfølgende dag Fortsett med alternerende tabletter hver dag. Ingen kveldsdose.	Én tablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg om morgenen to ganger i uken med omtrent 3 til 4 dagers mellomrom. Ingen kveldsdose.
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	Alternerende hver morgen: - én tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg én gang daglig den første dagen - én tablett ivakaftor 150 mg påfølgende dag Fortsett med alternerende tabletter hver dag. Ingen kveldsdose.	Én tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg om morgenen to ganger i uken med omtrent 3 til 4 dagers mellomrom. Ingen kveldsdose.
12 år og eldre	Alternerende hver morgen: - én tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg den første dagen - én tablett ivakaftor 150 mg påfølgende dag Fortsett med alternerende tabletter hver dag. Ingen kveldsdose.	Én tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg om morgenen to ganger i uken med omtrent 3 til 4 dagers mellomrom. Ingen kveldsdose.
Ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor		
6 år til < 12 år, < 30 kg	Alternerende hver morgen: - to tabletter ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/ eleksakaftor 50 mg den første dagen - én tablett ivakaftor 75 mg påfølgende dag Fortsett med alternerende tabletter hver dag. Ingen kveldsdose.	To tabletter ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/ eleksakaftor 50 mg om morgenen to ganger i uken, med omtrent 3 til 4 dagers mellomrom. Ingen kveldsdose.

	Moderate CYP3A-hemmere	Sterke CYP3A-hemmere
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	Alternierende hver morgen: - to tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/ eleksakaftor 100 mg den første dagen - én tablett ivakaftor 150 mg påfølgende dag Fortsett med alternerende tabletter hver dag. Ingen kveldsdose.	To tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/ eleksakaftor 100 mg om morgenen to ganger i uken, med omtrent 3 til 4 dagers mellomrom. Ingen kveldsdose.
12 år og eldre	Alternierende hver morgen: - to tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/ eleksakaftor 100 mg den første dagen - én tablett ivakaftor 150 mg påfølgende dag Fortsett med alternerende tabletter hver dag. Ingen kveldsdose.	To tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/ eleksakaftor 100 mg om morgenen to ganger i uken, med omtrent 3 til 4 dagers mellomrom. Ingen kveldsdose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Svært begrensede data er tilgjengelige for eldre pasienter behandlet med ivakaftor (gitt som monoterapi eller i et kombinasjonsregime). Det er ikke nødvendig med spesifikk dosejustering for denne pasientpopulasjonen (se pkt.5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for ivakaftor som monoterapi eller i et kombinasjonsregime hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A).

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) bør dosen med ivakaftor som monoterapi reduseres til 150 mg daglig.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) bør dosen med ivakaftor som monoterapi reduseres til 150 mg daglig annenhver dag eller sjeldnere.

Som bruk om kvelden i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor se tabell 3 for anbefalinger for doseringsregime.

Tabell 3: Doseringsanbefalinger for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon

	Moderat (Child-Pugh klasse B)	Alvorlig (Child-Pugh klasse C)
Ivakaftor som monoterapi		
6 år og eldre, ≥ 25 kg	Én tablett ivakaftor 150 mg én gang daglig Ingen kveldsdose.	Bruk anbefales ikke med mindre fordelene forventes å oppveie risikoene. Dersom det brukes: én tablett ivakaftor 150 mg om morgenen annenhver dag eller sjeldnere. Doseringsintervallet bør endres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet. Ingen kveldsdose.
Ivakaftor i kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor		
6 år til < 12 år, < 30 kg	Én tablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg om morgenen én gang daglig. Ingen kveldsdose.	Bruk anbefales ikke med mindre fordelene forventes å oppveie risikoene. Dersom det brukes: én tablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg om morgenen én gang daglig eller sjeldnere. Doseringsintervallet bør endres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet. Ingen kveldsdose.
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	Én tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg om morgenen én gang daglig. Ingen kveldsdose.	Bruk anbefales ikke med mindre fordelene forventes å oppveie risikoene. Dersom det brukes: én tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg om morgenen én gang daglig eller sjeldnere. Doseringsintervallet bør endres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet. Ingen kveldsdose.
12 år og eldre	Én tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg om morgenen én gang daglig. Ingen kveldsdose.	Bruk anbefales ikke med mindre fordelene forventes å oppveie risikoene. Dersom det brukes: én tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg om morgenen én gang daglig eller sjeldnere. Doseringsintervallet bør endres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet. Ingen kveldsdose.

	Moderat (Child-Pugh klasse B)	Alvorlig (Child-Pugh klasse C)
Ivakaftor i kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor		
6 år til < 12 år, < 30 kg	Bør ikke brukes. Bruk skal kun vurderes når det foreligger et tydelig medisinsk behov, og det forventes at fordelene oppveier risikoene. Hvis det skal brukes: Alternierende hver dag mellom to ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg tablett og én ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg tablett. Ingen kveldsdose.	Skal ikke brukes.
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	Bør ikke brukes. Bruk skal kun vurderes når det foreligger et tydelig medisinsk behov, og det forventes at fordelene oppveier risikoene. Hvis det skal brukes: Alternierende hver dag mellom to ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg tablett og én ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg tablett. Ingen kveldsdose.	Skal ikke brukes.
12 år og eldre	Bør ikke brukes. Bruk skal kun vurderes når det foreligger et tydelig medisinsk behov, og det forventes at fordelene oppveier risikoene.* Hvis det skal brukes: Alternierende hver dag mellom to ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg tablett og én ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg tablett. Ingen kveldsdose.	Skal ikke brukes.*

* Se pkt. 4.4 og 4.8

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av ivakaftor har ikke blitt fastslått hos barn under 4 måneder som monoterapi, eller i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor hos barn under 6 år eller i kombinasjon med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor hos barn under 6 år. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Det foreligger begrensede data hos pasienter under 6 år med en *R117H*-mutasjon i *CFTR*-genet. Tilgjengelige data hos pasienter fra 6 års alder er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Pasientene bør instrueres om å svelge tablettene hele. Tablettene skal ikke tygges, knuses eller deles før svelging, siden det foreløpig ikke finnes tilgjengelige kliniske data som støtter andre administrasjonsmetoder.

Ivakaftor tablett bør tas sammen med fettholdig mat.

Mat eller drikke som inneholder grapefrukt bør unngås under behandling (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

Det er vist mindre evidens for en positiv effekt av ivakaftor hos pasienter med en *R117H-7T*-mutasjon forbundet med mindre alvorlig sykdom i studie 6 (se pkt. 5.1).

Ivakaftor i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor skal ikke forskrives til pasienter med CF som er heterozygote for *F508del*-mutasjonen og har en ytterligere *CFTR*-mutasjon som ikke er listet opp i pkt. 4.1.

Økte transaminaser og leverskade

Hos en pasient med cirrhose og portal hypertensjon, har leversvikt som medførte transplantasjon blitt rapportert ved behandling med ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor. Brukes med forsiktighet hos pasienter med underliggende avansert leversykdom (f.eks. cirrhose, portal hypertensjon) og kun dersom fordelene forventes å oppveie risikoene. Dersom det brukes hos disse pasientene, skal de overvåkes nøye etter behandlingsstart (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Moderate økninger i transaminaser (alanintransaminase [ALAT] eller aspartattransaminase [ASAT]) er vanlige hos personer med CF. Transaminaseøkninger er observert hos enkelte pasienter behandlet med ivakaftor som monoterapi og i kombinasjonsregimer med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor. Hos pasienter som tar ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor har disse økningene noen ganger vært forbundet med samtidige økninger i total bilirubin. Målinger av transaminaser (ALAT og ASAT) og total bilirubin er derfor anbefalt hos alle pasienter før oppstart med ivakaftor, hver 3. måned første behandlingsår og deretter årlig. Hos alle pasienter med en anamnese med leversykdom eller transaminaseøkninger, bør hyppigere overvåking av leverfunksjonsprøver overveies. Ved signifikante transaminaseøkninger (f.eks. pasienter med ALAT eller ASAT > 5 x øvre normalgrense (ULN), eller ALAT eller ASAT > 3 x ULN med bilirubin > 2 x ULN), bør doseringen avbrytes og laboratorieprøver overvåkes nøye til forstyrrelsen opphører. Etter opphør av transaminaseøkninger bør nytte og risiko ved å gjenoppta behandlingen overveies (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Bruk av ivakaftor, enten som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor, er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon med mindre nytten forventes å oppveie

risikoen. Pasienter med alvorlig leversvikt skal ikke behandles med ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor (se tabell 3 pkt. 4.2 og 5.2).

For pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon anbefales ikke bruk av ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor. Behandling skal kun vurderes når det foreligger et tydelig medisinsk behov og fordelene forventes å oppveie risikoene. Hvis det brukes, må det skje med forsiktighet med en redusert dose (se tabell 3 pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet anbefales ved bruk av ivakaftor, enten som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter etter organtransplantasjon

Ivakaftor, enten som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, er ikke undersøkt hos pasienter med CF som har fått organtransplantasjon. Bruk hos transplanterte pasienter er derfor ikke anbefalt. Se pkt. 4.5 for interaksjoner med ciklosporin eller takrolimus.

Utslett

Insidens av utslett ved bruk av ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor var høyere hos kvinner enn hos menn, spesielt hos kvinner som tok hormonelle prevensjonsmidler. Det kan ikke utelukkes at hormonelle prevensjonsmidler spiller en rolle for forekomst av utslett. For pasienter som tar hormonelle prevensjonsmidler som utvikler utslett, bør det vurderes å avbryte behandling med ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor og hormonelle prevensjonsmidler. Etter at utslettet opphører, bør det vurderes om gjenopptakelse av ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor uten hormonelle prevensjonsmidler er egnet. Dersom utslettet ikke kommer tilbake, kan gjenopptakelse av hormonelle prevensjonsmidler vurderes (se pkt. 4.8).

Interaksjoner med legemidler

CYP3A-induktorer

Ivakaftoreksponeringen reduseres betydelig og eksponeringer for eleksakaftor og tezakaftor forventes å reduseres ved samtidig bruk av CYP3A-induktorer. Dette kan potensielt føre til nedsatt effekt av ivakaftor, derfor er samtidig administrering av ivakaftor (som monoterapi eller i kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) og sterke CYP3A-induktorer ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

CYP3A-hemmere

Eksponering for ivakaftor, tezakaftor og eleksakaftor øker ved samtidig administrering med sterke eller moderate CYP3A-hemmere. Dosen av ivakaftor (monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) må justeres ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere (se tabell 2 og pkt. 4.2 og 4.5).

Pediatriisk populasjon

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

monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor (se pkt. 5.3).

Laktoseinnhold

Kalydeco inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ivakaftor er et CYP3A4- og CYP3A5-substrat. Det er en svak CYP3A- og P-gp-hemmer og en mulig CYP2C9-hemmer. *In vitro*-studier har vist at ivakaftor ikke er et substrat for P-gp.

Legemidler som påvirker farmakokinetikken til ivakaftor

CYP3A-induktorer

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

Det anbefales ikke dosejustering når ivakaftor (som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) brukes sammen med moderate eller svake CYP3A-induktorer.

CYP3A-hemmere

Ivakaftor er et sensitivt CYP3A-substrat. Samtidig bruk av ketokonazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte ivakaftoreksponeringen (målt som areal under kurven [AUC]) 8,5 ganger og økte M1 i mindre grad enn ivakaftor. Det anbefales en reduksjon av ivakaftor-dosen (som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere, som ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin og klaritromycin (se tabell 2 og pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig bruk av flukonazol, en moderat CYP3A-hemmer, økte ivakaftoreksponeringen 3 ganger og økte M1 i mindre grad enn ivakaftor. Det anbefales en reduksjon av ivakaftor-dosen (som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) hos pasienter som samtidig tar moderate CYP3A-hemmere, som flukonazol, erytromycin og verapamil (se tabell 2 og pkt. 4.2 og 4.4).

Samtidig bruk av ivakaftor og grapefruktjuice, som har ett eller flere innholdsstoffer som hemmer CYP3A moderat, kan øke ivakaftoreksponeringen. Mat eller drikke som inneholder grapefrukt bør unngås ved behandling med ivakaftor (som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, se pkt. 4.2).

Potensial for at ivakaftor interagerer med transportører

In vitro-studier har vist at ivakaftor ikke er et substrat for OATP1B1 eller OATP1B3. Ivakaftor og dets metabolitter er substrater for BCRP *in vitro*. På grunn av dets høye egenpermeabilitet og lave

sannsynlighet for å bli utskilt intakt, forventes ikke samtidig bruk av BCRP-hemmere å påvirke eksponering for ivakaftor og M1-IVA, mens potensielle endringer i M6-IVA-eksponering ikke forventes å være klinisk relevante.

Ciprofloksacin

Samtidig bruk av ciprofloksacin og ivakaftor påvirket ikke ivakaftoreksponeringen. Dosejustering er ikke nødvendig når ivakaftor (som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) gis sammen med ciprofloksacin.

Legemidler som påvirkes av ivakaftor

Bruk av ivakaftor kan øke systemisk eksponering for legemidler som er sensitive CYP2C9- og/eller P-gp- og/eller CYP3A-substrater, noe som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekter og bivirkninger.

CYP2C9-substrater

Ivakaftor kan hemme CYP2C9. Overvåking av internasjonal normalisert ratio (INR) er derfor anbefalt ved samtidig bruk av warfarin og ivakaftor (som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor). Andre legemidler hvor eksponeringen kan øke er glimepirid og glipizid. Disse legemidlene bør brukes med forsiktighet.

Digoksin og andre P-gp-substrater

Samtidig bruk av digoksin, et sensitivt P-gp-substrat, økte digoksineksponeringen 1,3 ganger, sammenfallende med ivakaftors svake hemming av P-gp. Bruk av ivakaftor (som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) kan øke systemisk eksponering for legemidler som er sensitive P-gp-substrater, noe som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekter og bivirkninger. Ved samtidig bruk av digoksin eller andre P-gp-substrater med smal terapeutisk indeks, slik som ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus, skal det utvises forsiktighet og overvåking.

CYP3A-substrater

Samtidig bruk av (oral) midazolam, et sensitivt CYP3A-substrat, økte midazolameksponeringen 1,5 ganger, sammenfallende med ivakaftors svake hemming av CYP3A. Ingen dosejustering av CYP3A-substrater, som midazolam, alprazolam, diazepam eller triazolam, er nødvendig når disse brukes samtidig med ivakaftor (som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor).

Hormonelle prevensjonsmidler

Ivakaftor (som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) er undersøkt sammen med et oralt prevensjonsmiddel med østrogen/progesteron og ble funnet å ikke ha noen signifikant effekt på eksponeringen for det orale prevensjonsmidlet. Dosejustering av orale prevensjonsmidler er derfor ikke nødvendig.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data på effekten av ivakaftor på fertilitet hos mennesker. Ivakaftor påvirket fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene hos pasienter fra 6 års alder som fikk ivakaftor er hodepine (23,9 %), smerter i munn og svelg (22,0 %), øvre luftveisinfeksjon (22,0 %), nesetetthet (20,2 %), abdominalsmerter (15,6 %), nasofaryngitt (14,7 %), diaré (12,8 %), svimmelhet (9,2 %), utslett (12,8 %) og bakterier i sputum (12,8 %). Transaminaseøkninger forekom hos 12,8 % av pasienter behandlet med ivakaftor mot 11,5 % hos pasienter behandlet med placebo.

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

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

Bivirkningstabell

Tabell 4 gjenspeiler bivirkninger observert med ivakaftor monoterapi i kliniske studier (placebokontrollerte og ukontrollerte studier) hvor eksponering for ivakaftor varte fra 16 uker til 144 uker. Andre bivirkninger som observeres med ivakaftor i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor og/eller i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, er også angitt i tabell 4. Ytterligere bivirkninger observert med ivakaftor i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor er også presentert i tabell 3. Frekvensen av bivirkninger defineres på følgende måte: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4: Bivirkninger

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon	svært vanlige
	Nasofaryngitt	svært vanlige
	Influenza [†]	vanlige
	Rhinitt	vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi [†]	vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	svært vanlige
	Svimmelhet	svært vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Øresmerter	vanlige
	Ubehag i øret	vanlige
	Tinnitus	vanlige
	Trommehinnehyperemi	vanlige
	Vestibulær lidelse	vanlige
	Tette ører	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Smerter i munn og svelg	svært vanlige
	Nesetetthet	svært vanlige
	Unormal pusting [†]	vanlige
	Rhinoré [†]	vanlige
	Tette bihuler	vanlige
	Erytem i svelget	vanlige
	Hvesing [†]	mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerter	svært vanlige
	Diaré	svært vanlige
	Smerter i øvre abdomen [†]	vanlige
	Flatulens [†]	vanlige
	Kvalme [*]	vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Transaminaseøkninger	svært vanlige
	Økt alaninaminotransferase [†]	vanlige
	Økt aspartataminotransferase [†]	vanlige
	Leverskade [^]	ikke kjent
	Økt total bilirubin [^]	ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	svært vanlige
	Akne [†]	vanlige
	Pruritus [†]	vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Kuler i brystet	vanlige
	Brystinflammasjon	mindre vanlige
	Gynekomasti	mindre vanlige
	Brystvortelidelse	mindre vanlige
	Brystvortesmerter	mindre vanlige
Undersøkelser	Bakterier i sputum	svært vanlige
	Økt kreatinkinase i blod [†]	vanlige
	Økt blodtrykk [†]	mindre vanlige

* Bivirkninger og frekvens rapportert i kliniske studier med ivakaftor i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor

[†] Bivirkninger og frekvens rapportert kun i kliniske studier med ivakaftor i kombinasjon med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

[^] Leverskade (økninger i ALAT og ASAT og total bilirubin) rapportert etter markedsføring med ivakaftor i kombinasjon med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor. Dette omfattet også leversvikt som medførte transplantasjon hos en pasient med underliggende cirrhose og portal hypertensjon. Frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Transaminaseøkninger

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

I løpet av de placebokontrollerte fase 3-studiene (inntil 24 uker) med tezakaftor/ivakaftor var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN 0,2 %, 1,0 % og 3,4 % hos pasienter behandlet med tezakaftor/ivakaftor og 0,4 %, 1,0 % og 3,4 % hos pasienter behandlet med placebo. Én pasient (0,2 %) på behandling og 2 pasienter (0,4 %) på placebo seponerte behandlingen permanent på grunn av økte transaminaser. Ingen pasienter behandlet med tezakaftor/ivakaftor opplevde en transaminaseøkning > 3 x ULN forbundet med økt total bilirubin > 2 x ULN.

I løpet av den 24-ukers, placebokontrollerte fase 3-studien med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN 1,5 %, 2,5 % og 7,9 % hos pasienter behandlet med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, og 1,0 %, 1,5 % og 5,5 % hos pasienter som fikk placebo. Insidensen av bivirkninger med transaminaseøkninger var 10,9 % hos pasienter behandlet med ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, og 4,0 % hos pasienter som fikk placebo. Tilfeller av seponering av behandling grunnet forhøyede transaminaser har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Utslett

Utbrudd av utslett, vanligvis av mild til moderat alvorlighetsgrad, er blitt observert med bruk av ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor og inntraff oftere hos kvinnelige behandlede pasienter (16,3 %) og de som brukte hormonelle prevensjonsmidler. Se pkt. 4.4.

Økt kreatinkinase

Vanligvis forbigående og asymptomatiske økninger i kreatinkinase ble observert hos pasienter behandlet med ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, som ikke førte til seponering av behandlingen.

Høyt blodtrykk

En økning fra baseline i systolisk og diastolisk blodtrykk på henholdsvis 3,5 mmHg og 1,9 mmHg, ble observert hos pasienter behandlet med ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsdata for ivakaftor som monoterapi ble evaluert hos 6 pasienter i alderen 4 måneder til under 6 måneder, 11 pasienter i alderen 6 måneder til under 12 måneder, 19 pasienter i alderen 12 måneder til under 24 måneder, 34 pasienter i alderen 2 til under 6 år, 61 pasienter i alderen 6 til under 12 år og 94 pasienter i alderen 12 til under 18 år.

Sikkerhetsprofilen til ivakaftor (som monoterapi eller i et kombinasjonsregime) er generelt lik hos pediatriske pasienter og er også i samsvar med voksne pasienter.

Insidensen av økte transaminaser (ALAT eller ASAT) observert i studie 2, 5 og 6 (pasienter 6 år til under 12 år), studie 7 (pasienter 2 år til under 6 år) og studie 8 (pasienter 6 måneder til under 24 måneder) er beskrevet i tabell 5. I de placebokontrollerte studiene var insidensen av transaminaseøkninger tilsvarende for behandling med ivakaftor (15,0 %) og placebo (14,6 %). Maksimale LFT-økninger var generelt høyere hos pediatriske pasienter enn hos eldre pasienter. Hos alle populasjoner gikk maksimale LFT-økninger tilbake til baselinenivåer etter avbrutt dosering. I nesten alle tilfeller hvor dosering ble avbrutt på grunn av økte transaminaser og deretter gjenopptatt, kunne ivakaftordosering gjenopptas med godt resultat (se pkt. 4.4). Tilfeller som indikerte "positiv rechallenge" (gjentatt reaksjon ved gjentatt behandling) ble observert. I studie 7 ble ivakaftor varig seponert hos én pasient. I studie 8 hadde ingen pasienter økninger i total bilirubin eller seponerte behandling med ivakaftor på grunn av økte transaminaser i noen av alderskohortene (se pkt. 4.4 for håndtering av økte transaminaser).

Tabell 5: Økte transaminaser hos pasienter 4 måneder til < 12 år som behandles med ivakaftor som monoterapi

	n	%-andel pasienter >3 x ULN	%-andel pasienter >5 x ULN	%-andel pasienter > 8 x 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)

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Ivakaftor er en forsterker av CFTR-proteinet, dvs. *in vitro* øker ivakaftor CFTR-kanalreguleringen slik at transporten av klorid øker ved spesifikke mutasjoner (som angitt i pkt. 4.1) med redusert sannsynlighet for åpen kanal sammenlignet med normal CFTR. Ivakaftor øker også sannsynlighet for åpen kanal ved R117H-CFTR, som har både lav sannsynlighet for åpen kanal (regulering) og redusert kanalgjennomstrømningsamplitude (konduktans). G970R-mutasjonen forårsaker en spleisefeil som gir

lite eller ingen CFTR-protein på celleoverflaten, hvilket kan forklare resultatene observert hos forsøkspersoner med denne mutasjonen i studie 5 (se Farmakodynamiske effekter og Klinisk effekt og sikkerhet).

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

Farmakodynamiske effekter

Ivakaftor som monoterapi

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

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

I studie 6 med CF-pasienter som var 6 år eller eldre som hadde en *R117H*-mutasjon i *CFTR*-genet, var behandlingsforskjellen i gjennomsnittlig endring fra baseline i klorid i svette etter 24 ukers behandling -24 mmol/l (95 % KI -28, -20). I en undergruppeanalyse basert på alder var behandlingsforskjellen -21,87 mmol/l (95 % KI -26,46, -17,28) hos pasienter fra 18 års alder, og -27,63 mmol/l (95 % KI -37,16, -18,10) hos pasienter i alderen 6–11 år. To pasienter i alderen 12 til 17 år ble inkludert i denne studien.

Ivakaftor i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor

Hos pasienter som var homozygote for *F508del*-mutasjonen, var behandlingsforskjellen mellom ivakaftor i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor og placebo i gjennomsnittlig absolutt endring i klorid i svette fra baseline til og med uke 24, -10,1 mmol/l (95 % KI: -11,4, -8,8).

Hos pasienter som var heterozygote for *F508del*-mutasjonen med en ytterligere mutasjon forbundet med CFTR restaktivitet, var behandlingsforskjellen i gjennomsnittlig absolutt endring i klorid i svette fra baseline til og med uke 8, -9,5 mmol/l (95 % KI: -11,7, -7,3) mellom tezakaftor/ivakaftor og placebo, og -4,5 mmol/l (95 % KI: -6,7, -2,3) mellom ivakaftor og placebo.

Hos pasienter i alderen 6 år til under 12 år som var homozygote eller heterozygote for *F508del*-mutasjonen med en ytterligere mutasjon forbundet med CFTR restaktivitet, var gjennomsnittlig absolutt endring innen gruppen i klorid i svette fra baseline til uke 8, -12,3 mmol/l (95 % KI: -15,3, -9,3) i tezakaftor/ivakaftorgruppen.

Ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

Hos pasienter med en *F508del*-mutasjon på det ene allelet og en mutasjon på det andre allelet som indikerer enten ingen produksjon av et CFTR-protein eller produksjon av et CFTR-protein som ikke transporterer klorid og ikke responderer på ivakaftor og tezakaftor/ivakaftor (mutasjon med minimal funksjon) *in vitro*, var behandlingsforskjellen for ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor sammenlignet med

placebo for gjennomsnittlig absolutt endring i svetteklorid fra baseline til og med uke 24 – 41,8 mmol/l (95 % KI: -44,4, -39,3).

Hos pasienter som er homozygote for *F508del*-mutasjonen, er behandlingsforskjellen for ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor sammenlignet med tezakaftor/ivakaftor for absolutt gjennomsnittlig endring i svetteklorid fra baseline ved uke 4 -45,1 mmol/l (95 % KI: -50,1, -40,1).

Hos pasienter som er heterozygote for *F508del*-mutasjonen og har en mutasjon på det andre allelet med en reguleringsfeil eller CFTR restaktivitet, er behandlingsforskjellen for ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor sammenlignet med kontrollgruppen (ivakaftor monoterapigruppe pluss tezakaftor/ivakaftorgruppe) for absolutt gjennomsnittlig endring i svetteklorid fra baseline til og med uke 8 -23,1 mmol/l (95 % KI: -26,1, -20,1).

Hos pasienter i alderen 6 til 12 år som er homozygote for *F508del*-mutasjonen eller heterozygote for *F508del*-mutasjonen og har en mutasjon med minimal funksjon, var gjennomsnittlig absolutt endring i klorid i svette fra baseline (n = 62) til og med uke 24 (n = 60), -60,9 mmol/l (95 % KI: -63,7; -58,2)*. Gjennomsnittlig absolutt endring i klorid i svette fra baseline til og med uke 12 (n = 59) var -58,6 mmol/l (95 % KI: -61,1, -56,1).

* Ikke alle deltakere inkludert i analysene hadde tilgjengelige data for alle oppfølgingsbesøk, spesielt fra og med uke 16. Muligheten til å innhente data i uke 24 ble forhindret av COVID-19-pandemien. Data fra uke 12 ble i mindre grad påvirket av pandemien.

Klinisk effekt og sikkerhet

Ivakaftor som monoterapi

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

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

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

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

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

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

Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i prosent forventet FEV₁ fra baseline til og med uke 24 var 10,6 prosentpoeng (8,6, 12,6) i studie 1 og 12,5 prosentpoeng (6,6, 18,3) i studie 2. Behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo for gjennomsnittlig relativ endring (95 % KI) i prosent forventet FEV₁ fra baseline til og med uke 24 var 17,1 % (13,9, 20,2) i studie 1 og 15,8 % (8,4, 23,2) i studie 2. Gjennomsnittlig endring fra baseline til

og med uke 24 i FEV₁ (liter) var 0,37 liter i ivakaftorgruppen og 0,01 liter i placebogruppen i studie 1 og 0,30 liter i ivakaftorgruppen og 0,07 liter i placebogruppen i studie 2. I begge studier startet bedring i FEV₁ raskt (dag 15) og vedvarte i 48 uker.

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

Resultatene for klinisk relevante sekundære endepunkter er vist i tabell 6.

Tabell 6: Effekt av ivakaftor på andre effektendepunkter i studie 1 og 2

Endepunkt	Studie 1		Studie 2	
	Behandlingsforskjell ^a (95 % KI)	P-verdi	Behandlingsforskjell ^a (95 % KI)	P-verdi
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i CFQ-R^b respirasjonsdomene-score (poeng)^c				
Til og med uke 24	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Til og med uke 48	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Relativ risiko for lungeforverring				
Til og med uke 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Til og med uke 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i kroppsvekt (kg)				
I uke 24	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
I uke 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i BMI (kg/m²)				
I uke 24	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
I uke 48	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Gjennomsnittlig endring fra baseline i z-score				
Vekt-for-alder z-score i uke 48 ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
BMI-for-alder z-score i uke 48 ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

KI: konfidensintervall, NA: ikke analysert på grunn av lav insidens av hendelser

^a Behandlingsforskjell = effekt av ivakaftor – effekt av placebo

^b CFQ-R: Det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose er et sykdomsspesifikt, helserelevanter livskvalitetsmål for CF.

^c Studie 1-data ble sammenslått for CFQ-R for voksne/ungdom og CFQ-R for barn i alderen 12 til 13 år, studie 2-data ble hentet fra CFQ-R for barn i alderen 6 til 11 år.

^d Risikoforhold for tid til første lungeforverring

^e Hos forsøkspersoner under 20 år (CDC-vekstskjema)

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

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

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

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

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

Ivakaftors effekt i totalpopulasjonen i studie 5 (inkludert de sekundære endepunktene absolutt endring i BMI til behandlingsuke 8 og absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score til og med behandlingsuke 8) og basert på individuell mutasjon (absolutt endring i klorid i svette og i prosent forventet FEV₁ til uke 8) er vist i tabell 7. Effekt hos pasienter med *G970R*-mutasjon kunne ikke fastslås på bakgrunn av klinisk (prosent forventet FEV₁) og farmakodynamisk (klorid i svette) respons på ivakaftor.

Tabell 7: Effekt av ivakaftor på effektvariabler hos totalpopulasjonen og ved spesifikke CFTR-mutasjoner

Absolutt endring i prosent forventet FEV ₁	BMI (kg/m ²)	CFQ-R respirasjonsdomene-score (poeng)
Til og med uke 8	I uke 8	Til og med uke 8
Alle pasienter (N = 39) Resultater vist som gjennomsnittlig (95 % KI) endring fra baseline for pasienter behandlet med ivakaftor sammenlignet med placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
Pasienter gruppert under mutasjonstyper (n) Resultater vist som gjennomsnittlig (minste, største) endring fra baseline for pasienter behandlet med ivakaftor i uke 8*:		
Mutasjon (n)	Absolutt endring i klorid i svette (mmol/l)	Absolutt endring i prosent forventet FEV ₁ (prosentpoeng)
	I uke 8	I uke 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> # (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Statistisk testing ikke gjennomført på grunn av lavt antall individuelle mutasjoner.

† Gjenspeiler resultater fra den ene pasienten med *G551S*-mutasjon med data for tidspunktet 8 uker.

†† n = 3 for analyse av absolutt endring i klorid i svette.

Forårsaker en spleisefeil som gir lite eller ingen CFTR-protein på celleoverflaten.

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

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

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

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

Studie 4: åpen forlengelsesstudie

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

ivakaftor var minst 96 uker for pasienter i placebo/ivakaftorgruppen og minst 144 uker for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen.

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

Tabell 8 viser resultater for gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ for begge pasientgrupper. For pasienter i placebo/ivakaftorgruppen er baseline prosent forventet FEV₁ fra studie 4, og for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen er baselineverdien fra studie 1 og 2.

Tabell 8: Effekt av ivakaftor på prosent forventet FEV₁ i studie 4

Opprinnelig studie og behandlingsgruppe	Varighet av ivakaftorbehandling (uker)	Absolutt endring fra baseline i prosent forventet FEV ₁ (prosentpoeng)	
		N	Gjennomsnitt (SD)
Studie 1			
Ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Studie 2			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Behandling i blindet, kontrollert, 48 ukers fase III-studie.

[†] Endring fra baseline i forrige studie etter 48 ukers placebobehandling.

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

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

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

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

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

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

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

For sekundære effektvariabler ble det ikke observert behandlingsforskjeller mellom ivakaftor og placebo i absolutt endring fra baseline i BMI i uke 24 eller tid til første lungeforverring. Det ble observert behandlingsforskjeller i absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score til og med uke 24 (behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo var 8,4 [95 % KI 2,2, 14,6] poeng) og for gjennomsnittlig endring fra baseline i klorid i svette (se Farmakodynamiske effekter).

Ivakaftor i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

Effekten og sikkerheten til ivakaftor i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor hos pasienter med CF 12 år og eldre, ble undersøkt i to kliniske studier; en 24 ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 504 pasienter som var homozygote for *F508del*-mutasjonen; og en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert og ivakaftorkontrollert, 8 ukers overkrysningsstudie med 2 perioder og 3 behandlinger, med 244 pasienter som heterozygote for *F508del*-mutasjonen med en ytterligere mutasjon forbundet med CFTR restaktivitet. Langtidssikkerhet og -effekt av kombinasjonsregimet ble også undersøkt i begge pasientpopulasjoner i en 96 ukers åpen, rollover, langtidsforlengelsesstudie. Se preparatomtale for tezakaftor/ivakaftor for ytterligere data.

Effekten og sikkerheten til ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor hos pasienter 12 år og eldre ble demonstrert i tre fase 3-studier som var randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte (pasientene var heterozygote for *F508del*-mutasjonen og hadde en mutasjon med minimal funksjon på det andre allelet, n=403) og hadde aktiv kontroll (pasientene var homozygote for *F508del*-mutasjonen, n=107, eller heterozygote for *F508del*-mutasjonen og hadde en mutasjon med reguleringsfeil eller CFTR restaktivitet på det andre allelet, n=258) og var av henholdsvis 24, 4 og 8 ukers varighet. Pasienter fra alle studiene var kvalifisert til å delta i åpne, rollover, 96-ukers studier. Se preparatomtalen for ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor for ytterligere data.

Pediatrisk populasjon

Ivakaftor i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor

Effekt og sikkerhet hos pasienter i alderen 6 år til under 12 år (gjennomsnittsalder 8,6 år) ble undersøkt i en 8 ukers, dobbeltblindet fase 3-studie med 67 pasienter som ble randomisert 4:1 til ivakaftor i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller en blindet gruppe. Førtilo pasienter var homozygote for *F508del*-mutasjonen (F/F) og 12 var heterozygote for *F508del*-mutasjonen med en ytterligere mutasjon forbundet med CFTR restaktivitet (F/RF). Pasienter var kvalifisert til å delta i en åpen, rollover, 96-ukers studie. Se preparatomtale for tezakaftor/ivakaftor for ytterligere data.

Ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor

Farmakokinetikk, effekt og sikkerhet hos pasienter i alderen 6 til 12 år (gjennomsnittsalder ved baseline 9,3 år) som var homozygote for *F508del*-mutasjonen eller heterozygote for *F508del*-mutasjonen og hadde en mutasjon med minimal funksjon, ble undersøkt i en 24 ukers, åpen studie med 66 pasienter. Se preparatomtale for ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor for ytterligere data.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

Etter gjentatt oral dosering med ivakaftor økte ivakaftoreksponeringen vanligvis med dosen fra 25 mg hver 12. time til 450 mg hver 12. time. Da det ble gitt sammen med fettholdig mat, økte ivakaftoreksponeringen ca. 2,5 til 4 ganger. Ved samtidig administrering med tezakaftor og eleksakaftor, var økningen i AUC lignende (henholdsvis omtrent 3 ganger så høy og 2,5 til 4 ganger så høy). Ivakaftor gitt som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, bør derfor gis sammen med fettholdig mat. Median (variasjonsbredde) t_{\max} er ca. 4,0 (3,0, 6,0) timer etter et måltid.

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

Distribusjon

Ivakaftor er ca. 99 % plasmaproteinbundet, hovedsakelig til surt alfa 1-glykoprotein og albumin. Ivakaftor bindes ikke til erytrocytter hos mennesker. Etter oral administrering av ivakaftor 150 mg hver 12. time etter et måltid i 7 dager hos friske forsøkspersoner, var gjennomsnittlig (\pm SD) tilsynelatende distribusjonsvolum 353 (122) liter.

Biotransformasjon

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

Effekten av CYP3A4*22 heterozygot genotype på eksponering for ivakaftor, tezakaftor og eleksakaftor samsvarer med effekten av samtidig administrering av en svak CYP3A4-hemmer, som ikke er klinisk relevant. Ingen dosejustering av ivakaftor, tezakaftor eller eleksakaftor vurderes som nødvendig. Effekten hos pasienter med CYP3A4*22 homozygot genotype forventes å være sterkere. Det er imidlertid ingen tilgjengelige data for disse pasientene.

Eliminasjon

Etter oral administrering hos friske forsøkspersoner ble mesteparten av ivakaftor (87,8 %) eliminert i fæces etter metabolisering. Hovedmetabolittene M1 og M6 tilsvarer ca. 65 % av eliminert totaldose, med 22 % som M1 og 43 % som M6. Det var ubetydelig urinutskillelse av ivakaftor som uendret modersubstans. Tilsynelatende terminal halveringstid var ca. 12 timer etter en enkeltdose gitt etter et måltid. Tilsynelatende clearance (CL/F) av ivakaftor var tilsvarende hos friske forsøkspersoner og

pasienter med CF. Gjennomsnittlig (\pm SD) CL/F for en 150 mg enkeltdose var 17,3 (8,4) liter/time hos friske forsøkspersoner.

Linearitet/ikke-linearitet

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose på 150 mg ivakaftor hadde voksne forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) tilsvarende ivakaftor C_{max} (gjennomsnitt [\pm SD] på 735 [331] ng/ml), men ca. dobbel ivakaftor $AUC_{0-\infty}$ (gjennomsnitt [\pm SD] på 16 800 [6140] ng*time/ml) sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi. Simuleringer for å forutsi steady-state ivakaftoreksponering viste at ved å redusere doseringen fra 150 mg hver 12. time til 150 mg én gang daglig, vil voksne med moderat nedsatt leverfunksjon få omtrent de samme steady-state C_{min} -verdier som de som oppnås med en dose på 150 mg hver 12. time hos voksne uten nedsatt leverfunksjon.

Hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, skår 7 til 9) økte ivakaftor AUC omtrent 50 % etter gjentatte doser i 10 dager med enten tezakaftor og ivakaftor eller ivakaftor, tezakaftor og eleksakaftor.

Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15) på farmakokinetikken til ivakaftor som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor er ikke undersøkt. Størrelsen på økningen i eksponering hos disse pasientene er ukjent, men forventes å være høyere enn observert hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon.

For veiledning om egnet bruk og doseendring se tabell 3 i pkt. 4.2.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikkstudier er ikke utført med ivakaftor hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, enten som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor. I en farmakokinetikkstudie med ivakaftor monoterapi hos mennesker var det minimal eliminering av ivakaftor og metabolitter i urin (kun 6,6 % av total radioaktivitet ble gjenfunnet i urin). Det var ubetydelig urinutskillelse av ivakaftor som uendret modersubstans (mindre enn 0,01 % etter en oral enkeltdose på 500 mg).

Dosejustering er ikke anbefalt ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved bruk av ivakaftor, enten som monoterapi eller i et kombinasjonsregime med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30 ml/minutt eller lavere) eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.2 og 4.4).

Etnisitet

Etnisitet hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til ivakaftor hos hvite (n = 379) og ikke-hvite (n = 29) pasienter basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Kjønn

De farmakokinetiske parametrene til ivakaftor, enten som monoterapi eller i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, er like hos menn og kvinner.

Eldre

Kliniske studier av ivakaftor som monoterapi, eller i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, inkluderte ikke tilstrekkelig mange pasienter som var 65 år eller eldre til å fastslå om de farmakokinetiske parametrene er tilsvarende de hos yngre voksne eller ikke.

De farmakokinetiske parametrene til ivakaftor i kombinasjon med tezakaftor hos eldre pasienter (65-72 år) er sammenlignbare med de hos yngre voksne.

Pediatrik populasjon

Forventet ivakaftoreksponering basert på observert ivakaftorkonsentrasjon i fase II- og III-studier og fastslått ved hjelp av populasjonsfarmakokinetisk analyse er presentert etter aldersgruppe i tabell 9.

Tabell 9: Gjennomsnittlig (SD) ivakaftoreksponering etter aldersgruppe

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

* Verdier basert på data fra én pasient; standardavvik ikke rapportert.

† Eksponering hos 6–11 åringer er anslått ved simulering fra den populasjonsfarmakokinetiske modellen ved hjelp av data innhentet for denne aldersgruppen.

Ivakaftoreksponering i kombinasjon med tezakaftor og med tezakaftor/eleksakaftor er presentert i tabell 10.

Tabell 10: Gjennomsnittlig (SD) ivakaftoreksponering ved bruk i kombinasjon, etter aldersgruppe

Aldersgruppe	Dose	Ivakaftor gjennomsnittlig (SD) AUC _{0-12h,SS} (ng*h/ml)
Barn (6 til under 12 år; < 30 kg) n = 71	tezakaftor 50 mg daglig/ ivakaftor 75 mg hver 12. time	7100 (1950)
Barn (6 til under 12 år; ≥ 30 kg)* n = 51	tezakaftor 100 mg daglig/ ivakaftor 150 mg hver 12. time	11800 (3890)
Ungdom (12 til under 18 år) n = 97	tezakaftor 100 mg daglig/ ivakaftor 150 mg hver 12. time	11400 (5500)
Voksne (18 år og eldre) n = 389		11400 (4140)
Barn (6 til under 12 år; < 30 kg) n = 36	eleksakaftor 100 mg daglig/ tezakaftor 50 mg daglig/ ivakaftor 75 mg hver 12. time	9780 (4500)
Barn (6 til under 12 år; ≥ 30 kg) n = 30	eleksakaftor 200 mg daglig/ tezakaftor 100 mg daglig/ ivakaftor 150 mg hver 12. time	17500 (4970)
Ungdom (12 til under 18 år) n = 69		10600 (3350)
Voksne (18 år og eldre) n = 186		12100 (4170)

* Eksponering i vektområdet ≥ 30 kg til < 40 kg er anslått basert på den populasjonsfarmakokinetiske modellen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Drektighet og fertilitet

Ivakaftor var forbundet med en liten reduksjon i sædblærevekt, en reduksjon i den totale fertilitetsindeksen og antall drektigheter hos hunner paret med behandlede hanner og signifikante reduksjoner i antall gule legemer og implantasjonssteder med påfølgende reduksjoner i gjennomsnittlig kullstørrelse og gjennomsnittlig antall levedyktige embryo pr. kull hos behandlede hunner. Høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, *No-Observed-Adverse-Effect-Level*) for fertilitetsfunn gir et eksponeringsnivå på ca. 4 ganger den systemiske eksponeringen av ivakaftor og dets metabolitter når det administreres som ivakaftor monoterapi hos voksne mennesker ved den maksimalt anbefalte dosen til mennesker (MRHD). Placentapassasje av ivakaftor ble observert hos drektige rotter og kaniner.

Peri- og postnatal utvikling

Ivakaftor ga redusert overlevelses- og laktasjonsindeks samt redusert kroppsvekt hos avkom. NOAEL for levedyktighet og vekst hos avkom gir et eksponeringsnivå på ca. 3 ganger den systemiske eksponeringen av ivakaftor og dets metabolitter når det administreres som ivakaftor monoterapi hos voksne mennesker ved MRHD.

Studier av juvenile dyr

Funn av katarakter ble observert hos juvenile rotter dosert fra postnatal dag 7 til 35 ved ivakaftor-eksponeringsnivåer 0,22 ganger MRHD basert på systemisk eksponering for ivakaftor og dets metabolitter når det administreres som ivakaftor monoterapi. Dette funnet er ikke observert i fostre fra rotter behandlet med ivakaftor på drektighetsdag 7 til 17, hos rottevalper eksponert for ivakaftor via melkeinntak frem til postnatal dag 20, hos 7 uker gamle rotter eller hos 3,5 til 5 måneder gamle hunder behandlet med ivakaftor. Mulig relevans av disse funnene for mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Hypermelloseacetatsuksinat
Krysskarmellosenatrium
Natriumlaurylsulfat (E 487)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettfilmdrasjering

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E 171)
Makrogol (PEG 3350)
Talkum
Indigokarmin aluminiumslakk (E 132)
Karnaubavoks

Trykkfarge

Skjellakk
Svart jernoksid (E 172)
Propylenglykol (E 1520)
Ammoniakkoppløsning, konsentrert

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Termoform (polyklortrifluoretylen [PCTFE]/folie) blisterpakning eller en flaske av polyetylen av høy tetthet (HDPE), med et barnesikret polypropylenlokk med foliebelagt induksjonsforsegling og molekylsiktørremiddel.

Kalydeco 75 mg tabletter, filmdrasjerte

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- Blisterkortpakning inneholdende 28 tabletter, filmdrasjerte

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- Blisterkortpakning inneholdende 28 tabletter, filmdrasjerte
- Blisterpakning inneholdende 56 tabletter, filmdrasjerte
- Flaske inneholdende 56 tabletter, filmdrasjerte

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juli 2012
Dato for siste fornyelse: 28. april 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 25 mg granulat i dosepose
Kalydeco 50 mg granulat i dosepose
Kalydeco 75 mg granulat i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kalydeco 25 mg granulat i dosepose

Hver dosepose inneholder 25 mg ivakaftor (ivacaftorum).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver dosepose inneholder 36,6 mg laktosemonohydrat.

Kalydeco 50 mg granulat i dosepose

Hver dosepose inneholder 50 mg ivakaftor (ivacaftorum).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver dosepose inneholder 73,2 mg laktosemonohydrat.

Kalydeco 75 mg granulat i dosepose

Hver dosepose inneholder 75 mg ivakaftor (ivacaftorum).

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver dosepose inneholder 109,8 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat i dosepose

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Kalydeco granulat er indisert til behandling av spedbarn fra minst 4 måneders alder, småbarn og barn, som veier fra 5 kg til mindre enn 25 kg med cystisk fibrose (CF), som har en *R117H*-mutasjon eller en av følgende regulerings (klasse III)-mutasjoner i *CFTR*-genet: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R* (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kalydeco skal kun forskrives av leger med erfaring innen behandling av cystisk fibrose. Dersom pasientens genotype er ukjent, bør det før behandlingsstart foretas en nøyaktig og validert

genotypingsmetode for å bekrefte en indisert mutasjon i minst ett allel av *CFTR*-genet (se pkt. 4.1). Fasen av poly-T-varianten identifisert med *R117H*-mutasjonen bør fastsettes i samsvar med lokale kliniske anbefalinger.

Dosering

Spedbarn fra minst 4 måneders alder, småbarn, barn, ungdom og voksne bør doseres i henhold til tabell 1.

Tabell 1: Doseringsanbefalinger for pasienter fra 4 måneders alder

Alder	Vekt	Dose	Total daglig dose
4 måneder til under 6 måneder	≥ 5 kg	25 mg granulat oralt hver 12. time sammen med fettholdig mat	50 mg
fra 6 måneders alder	≥ 5 kg til < 7 kg	25 mg granulat oralt hver 12. time sammen med fettholdig mat	50 mg
	≥ 7 kg til < 14 kg	50 mg granulat oralt hver 12. time sammen med fettholdig mat	100 mg
	≥ 14 kg til < 25 kg	75 mg granulat oralt hver 12. time sammen med fettholdig mat	150 mg
	≥ 25 kg	Se preparatomtale for Kalydeco tabletter for mer informasjon.	

Glemt dose

Dersom det har gått 6 timer eller mindre siden glemt morgen- eller kveldsdose, skal pasienten rådes til å ta den så snart som mulig, og deretter ta neste dose til fastsatt tid. Dersom det er gått mer enn 6 timer fra tidspunktet dosen vanligvis tas, skal pasienten rådes til å vente til neste fastsatte dose.

Samtidig bruk av CYP3A-hemmere

Ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere hos pasienter fra 6 måneders alder, bør dosen av ivakaftor reduseres til én dosepose (ivakaftor 25 mg til pasienter 5 kg til < 7 kg; ivakaftor 50 mg til pasienter 7 kg til < 14 kg; ivakaftor 75 mg til pasienter 14 kg til < 25 kg) to ganger i uken (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere hos pasienter fra 6 måneders alder, er dosen av ivakaftor som anbefalt ovenfor, men gitt én gang daglig (se pkt. 4.4 og 4.5).

På grunn av forskjeller i modning av cytokrom (CYP)-enzymer involvert i ivakaftors metabolisme, er behandling med ivakaftor ikke anbefalt ved samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A-hemmere hos pasienter i alderen 4 måneder til under 6 måneder, med mindre nytten oppveier risikoen. I slike tilfeller er den anbefalte dosen én dosepose med 25 mg granulat to ganger i uken eller sjeldnere (se pkt. 4.4 og 4.5). Doseringsintervallet bør modifiseres ut fra klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter fra 6 måneders alder med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Hos pasienter fra 6 måneders alder med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) anbefales en redusert dose på én dosepose (ivakaftor 25 mg til pasienter 5 kg til < 7 kg; ivakaftor 50 mg til pasienter 7 kg til < 14 kg; ivakaftor 75 mg til pasienter 14 kg til < 25 kg) én gang daglig. Det er ingen erfaring med bruk av ivakaftor hos pasienter fra 6 måneders alder med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C); derfor er bruk ikke anbefalt med mindre nytten oppveier risikoen. I slike tilfeller bør startdosen være som anbefalt ovenfor, gitt annenhver dag. Doseringsintervallet bør modifiseres ut fra klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

På grunn av forskjeller i modning av cytokrom (CYP)-enzymet involvert i ivakaftors metabolisme, er behandling med ivakaftor ikke anbefalt hos pasienter i alderen 4 måneder til under 6 måneder med nedsatt leverfunksjon, med mindre nytten oppveier risikoen. I slike tilfeller er den anbefalte dosen én dosepose (ivakaftor 25 mg) én gang daglig eller sjeldnere. Doseringsintervallet bør modifiseres ut fra klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ivakaftor hos barn under 4 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Det foreligger begrensede data hos pasienter under 6 år med en *R117H*-mutasjon i *CFTR*-genet. Tilgjengelige data hos pasienter fra 6 års alder er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Hver dosepose er kun til engangsbruk.

Hver dosepose med granulat skal blandes med 5 ml alderstilpasset myk mat eller væske, og inntas i sin helhet og umiddelbart. Maten eller væsken bør holde romtemperatur eller lavere. Dersom blandingen ikke inntas umiddelbart, er den vist å være stabil i én time og bør derfor inntas i løpet av denne perioden. Et fettholdig måltid eller mellommåltid bør inntas like før eller like etter dosering.

Mat eller drikke som inneholder grapefrukt bør unngås under behandling (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Det er vist mindre evidens for en positiv effekt av ivakaftor hos pasienter med en *R117H-7T*-mutasjon forbundet med mindre alvorlig sykdom i studie 6 (se pkt. 5.1).

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

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

Effekt på leverfunksjonsprøver

Moderate økninger i transaminaser (alanintransaminase [ALAT] eller aspartattransaminase [ASAT]) er vanlige hos personer med CF. Transaminaseøkninger er observert hos enkelte pasienter behandlet med ivakaftor som monoterapi. Leverfunksjonsprøver er derfor anbefalt hos alle pasienter før oppstart med ivakaftor, hver 3. måned første behandlingsår og deretter årlig. Hos alle pasienter med en anamnese med transaminaseøkninger, bør hyppigere overvåking av leverfunksjonsprøver overveies. Ved signifikante transaminaseøkninger (f.eks. pasienter med ALAT eller ASAT > 5 x øvre normalgrense (ULN), eller ALAT eller ASAT > 3 x ULN med bilirubin > 2 x ULN), bør doseringen avbrytes og laboratorieprøver overvåkes nøye til forstyrrelsen opphører. Etter opphør av transaminaseøkninger bør nytte og risiko ved å gjenoppta behandlingen overveies (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Bruk av ivakaftor er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon med mindre nytten forventes å oppveie risikoen (se pkt. 4.2 og 5.2). Det foreligger ingen sikkerhetsdata for spedbarn i alderen 4 til under 12 måneder med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon behandlet med ivakaftor.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pasienter etter organtransplantasjon

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

Interaksjoner med legemidler

CYP3A-induktorer

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

CYP3A-hemmere

Eksposering for ivakaftor øker ved samtidig administrering med sterke eller moderate CYP3A-hemmere. Dosen med må justeres ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.5). Det foreligger ingen sikkerhetsdata for spedbarn i alderen 4 til under 12 måneder behandlet med ivakaftor og moderate eller sterke CYP3A-hemmere. (se pkt. 4.2 og 4.5).

Pediatriisk populasjon

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

Laktoseinnhold

Kalydeco inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ivakaftor er et CYP3A4- og CYP3A5-substrat. Det er en svak CYP3A- og P-gp-hemmer og en mulig CYP2C9-hemmer. *In vitro*-studier har vist at ivakaftor ikke er et substrat for P-gp.

Legemidler som påvirker farmakokinetikken til ivakaftor

CYP3A-induktorer

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

Det anbefales ikke dosejustering når ivakaftor brukes sammen med moderate eller svake CYP3A-induktorer.

CYP3A-hemmere

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

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

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

Potensial for at ivakaftor interagerer med transportører

In vitro-studier har vist at ivakaftor ikke er et substrat for OATP1B1 eller OATP1B3. Ivakaftor og dets metabolitter er substrater for BCRP *in vitro*. På grunn av dets høye egenpermeabilitet og lave sannsynlighet for å bli utskilt intakt, forventes ikke samtidig bruk av BCRP-hemmere å påvirke eksponering for ivakaftor og M1-IVA, mens potensielle endringer i M6-IVA-eksponering ikke forventes å være klinisk relevante.

Ciprofloksacin

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

Legemidler som påvirkes av ivakaftor

Bruk av ivakaftor kan øke systemisk eksponering for legemidler som er sensitive CYP2C9- og/eller P-gp- og/eller CYP3A-substrater, noe som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekter og bivirkninger.

CYP2C9-substrater

Ivakaftor kan hemme CYP2C9. Overvåking av internasjonal normalisert ratio (INR) er derfor anbefalt ved samtidig bruk av warfarin og ivakaftor. Andre legemidler hvor eksponeringen kan øke er glimepirid og glipizid. Disse legemidlene bør brukes med forsiktighet.

Digoksin og andre P-gp-substrater

Samtidig bruk av digoksin, et sensitivt P-gp-substrat, økte digoksineksponeringen 1,3 ganger, sammenfallende med ivakaftors svake hemming av P-gp. Bruk av ivakaftor kan øke systemisk eksponering for legemidler som er sensitive P-gp-substrater, noe som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekter og bivirkninger. Ved samtidig bruk av digoksin eller andre P-gp-substrater med smal terapeutisk indeks, slik som ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus, skal det utvises forsiktighet og overvåking.

CYP3A-substrater

Samtidig bruk av (oral) midazolam, et sensitivt CYP3A-substrat, økte midazolameksponeringen 1,5 ganger, sammenfallende med ivakaftors svake hemming av CYP3A. Ingen dosejustering av CYP3A-substrater, som midazolam, alprazolam, diazepam eller triazolam, er nødvendig når disse brukes samtidig med ivakaftor.

Hormonelle prevensjonsmidler

Ivakaftor er undersøkt sammen med et oralt prevensjonsmiddel med østrogen/progesteron og ble funnet å ikke ha noen signifikant effekt på eksponeringen for det orale prevensjonsmidlet. Dosejustering av orale prevensjonsmidler er derfor ikke nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data på effekten av ivakaftor på fertilitet hos mennesker. Ivakaftor påvirker fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene hos pasienter fra 6 års alder er hodepine (23,9 %), smerter i munn og svelg (22,0 %), øvre luftveisinfeksjon (22,0 %), nesetetthet (20,2 %), abdominalsmerter (15,6 %), nasofaryngitt (14,7 %), diaré (12,8 %), svimmelhet (9,2 %), utslett (12,8 %) og bakterier i sputum (12,8 %). Transaminaseøkninger forekom hos 12,8 % av pasienter behandlet med ivakaftor mot 11,5 % hos pasienter behandlet med placebo.

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

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

Bivirkningstabell

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

Tabell 2: Bivirkninger

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Transaminaseøkninger

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

I løpet av de placebokontrollerte fase 3-studiene (inntil 24 uker) med tezakaftor/ivakaftor var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN 0,2 %, 1,0 % og 3,4 % hos pasienter behandlet med tezakaftor/ivakaftor og 0,4 %, 1,0 % og 3,4 % hos pasienter behandlet med placebo. Én pasient (0,2 %) på behandling og 2 pasienter (0,4 %) på placebo seponerte behandlingen permanent på grunn av økte transaminaser. Ingen pasienter behandlet med tezakaftor/ivakaftor opplevde en transaminaseøkning > 3 x ULN forbundet med økt total bilirubin > 2 x ULN.

I løpet av den 24-ukers, placebokontrollerte fase 3-studien med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN 1,5 %, 2,5 % og 7,9 % hos pasienter behandlet med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, og 1,0 %, 1,5 % og 5,5 % hos

pasienter som fikk placebo. Insidensen av bivirkninger med transaminaseøkninger var 10,9 % hos pasienter behandlet med ivakaftor i et kombinasjonsregime med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, og 4,0 % hos pasienter som fikk placebo.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsdata for ivakaftor ble evaluert hos 6 pasienter i alderen 4 måneder til under 6 måneder, 11 pasienter i alderen 6 måneder til under 12 måneder, 19 pasienter i alderen 12 måneder til under 24 måneder, 34 pasienter i alderen 2 til under 6 år, 61 pasienter i alderen 6 til under 12 år og 94 pasienter i alderen 12 til under 18 år.

Sikkerhetsprofilen er generelt lik hos pediatriske pasienter fra 4 måneders alder og er også i samsvar med voksne pasienter.

Insidensen av økte transaminaser (ALAT eller ASAT) observert i studie 2, 5 og 6 (pasienter 6 år til under 12 år), studie 7 (pasienter 2 år til under 6 år) og studie 8 (pasienter 6 måneder til under 24 måneder) er beskrevet i tabell 3. I de placebokontrollerte studiene var insidensen av transaminaseøkninger tilsvarende for behandling med ivakaftor (15,0 %) og placebo (14,6 %). Maksimale LFT-økninger var generelt høyere hos pediatriske pasienter enn hos eldre pasienter. Hos alle populasjoner gikk maksimale LFT-økninger tilbake til baselinenivåer etter avbrutt dosering. I nesten alle tilfeller hvor dosering ble avbrutt på grunn av økte transaminaser og deretter gjenopptatt, kunne ivakaftordosering gjenopptas med godt resultat (se pkt. 4.4). Tilfeller som indikerte "positiv rechallenger" (gjentatt reaksjon ved gjentatt behandling) ble observert. I studie 7 ble ivakaftor varig seponert hos én pasient. I studie 8 hadde ingen pasienter økninger i total bilirubin eller seponerte behandling med ivakaftor på grunn av økte transaminaser i noen av alderskohortene (se pkt. 4.4 for håndtering av økte transaminaser).

Tabell 3: Økte transaminaser hos pasienter 4 måneder til < 12 år som behandles med ivakaftor som monoterapi

	n	%-andel pasienter >3 x ULN	%-andel pasienter >5 x ULN	%-andel pasienter > 8 x 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)

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Ivakaftor er en forsterker av CFTR-proteinet, dvs. *in vitro* øker ivakaftor CFTR-kanalreguleringen slik at transporten av klorid øker ved spesifikke mutasjoner (som angitt i pkt. 4.1) med redusert sannsynlighet for åpen kanal sammenlignet med normal CFTR. Ivakaftor øker også sannsynlighet for åpen kanal ved R117H-CFTR, som har både lav sannsynlighet for åpen kanal (regulering) og redusert kanalgjennomstrømningsamplitude (konduktans). G970R-mutasjonen forårsaker en spleisefeil som gir lite eller ingen CFTR-protein på celleoverflaten, hvilket kan forklare resultatene observert hos forsøkspersoner med denne mutasjonen i studie 5 (se Farmakodynamiske effekter og Klinisk effekt og sikkerhet).

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

I studie 6 med CF-pasienter som var 6 år eller eldre som hadde en R117H-mutasjon i CFTR-genet, var behandling med ivakaftor en rask (15 dager) og betydelig gjennomsnittlig endring i klorid i svette etter 24 ukers behandling -24 mmol/l (95 % KI -28, -20). I en undergruppeanalyse basert på alder var behandling med ivakaftor en rask (15 dager) og betydelig gjennomsnittlig endring i klorid i svette etter 24 ukers behandling -21,87 mmol/l (95 % KI -26,46, -17,28) hos pasienter fra 18 års alder, og -27,63 mmol/l (95 % KI -37,16, -18,10) hos pasienter i alderen 6–11 år. To pasienter i alderen 12 til 17 år ble inkludert i denne studien.

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

I studie 8 med CF-pasienter under 24 måneders alder, var gjennomsnittlig absolutt endring i klorid i svette, fra baseline til uke 24, -65,1 mmol/l (95 % KI -74,1, -56,0). Resultatene var like i alderskohortene 12 måneder til under 24 måneder, 6 måneder til under 12 måneder og 4 måneder til under 6 måneder.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

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

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

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

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

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

Resultatene for klinisk relevante sekundære endepunkter er vist i tabell 4.

Tabell 4: Effekt av ivakaftor på andre effektendepunkter i studie 1 og 2

Endepunkt	Studie 1		Studie 2	
	Behandlings-forskjell ^a (95 % KI)	P-verdi	Behandlings-forskjell ^a (95 % KI)	P-verdi
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i CFQ-R^b respirasjonsdomene-score (poeng)^c				
Til og med uke 24	8,1 (4,7, 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4, 13,5)	0,1092
Til og med uke 48	8,6 (5,3, 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6, 11,8)	0,1354
Relativ risiko for lungeforverring				
Til og med uke 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Til og med uke 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i kroppsvekt (kg)				
I uke 24	2,8 (1,8, 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9, 2,9)	0,0004
I uke 48	2,7 (1,3, 4,1)	0,0001	2,8 (1,3, 4,2)	0,0002
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i BMI (kg/m²)				
I uke 24	0,94 (0,62, 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34, 1,28)	0,0008
I uke 48	0,93 (0,48, 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51, 1,67)	0,0003
Gjennomsnittlig endring fra baseline i z-score				
Vekt-for-alder z-score i uke 48 ^e	0,33 (0,04, 0,62)	0,0260	0,39 (0,24, 0,53)	< 0,0001
BMI-for-alder z-score i uke 48 ^e	0,33 (0,002, 0,65)	0,0490	0,45 (0,26, 0,65)	< 0,0001

KI: konfidensintervall, NA: ikke analysert på grunn av lav insidens av hendelser

^a Behandlingsforskjell = effekt av ivakaftor – effekt av placebo

^b CFQ-R: Det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose er et sykdomsspesifikt, helse relatert livskvalitetsmål for CF.

^c Studie 1-data ble sammenslått for CFQ-R for voksne/ungdom og CFQ-R for barn i alderen 12 til 13 år, studie 2-data ble hentet fra CFQ-R for barn i alderen 6 til 11 år.

^d Risikoforhold for tid til første lungeforverring

^e Hos forsøkspersoner under 20 år (CDC-vekstskjema)

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

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

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

Trettini pasienter (gjennomsnittlig alder 23 år) med baseline forventet FEV₁ ≥ 40 % (gjennomsnittlig forventet FEV₁ 78 % [variasjonsbredde: 43 % til 119 %]) ble inkludert. Sekstio prosent (24/39) av

dem var bærere av *F508del-CFTR*-mutasjonen i det andre allelet. Totalt 36 pasienter fortsatte i del 2 (18 per behandlingssekvens).

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

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

Tabell 5: Effekt av ivakaftor på effektvariabler hos totalpopulasjonen og ved spesifikke *CFTR*-mutasjoner

Absolutt endring i prosent forventet FEV ₁	BMI (kg/m ²)	CFQ- R respirasjonsdomene-score (poeng)
Til og med uke 8	I uke 8	Til og med uke 8
Alle pasienter (N = 39)		
Resultater vist som gjennomsnittlig (95 % KI) endring fra baseline for pasienter behandlet med ivakaftor sammenlignet med placebo:		
10,7 (7,3, 14,1)	0,66 (0,34, 0,99)	9,6 (4,5, 14,7)
Pasienter gruppert under mutasjonstyper (n)		
Resultater vist som gjennomsnittlig (minste, største) endring fra baseline for pasienter behandlet med ivakaftor i uke 8*:		
Mutasjon (n)	Absolutt endring i klorid i svette (mmol/l)	Absolutt endring i prosent forventet FEV ₁ (prosentpoeng)
	I uke 8	I uke 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75, -34)	8 (-1, 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82, -79)	20 (3, 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65, -35)	8 (-1, 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> # (4)	-6 (-16, -2)	3 (-1, 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84, -7)	9 (-20, 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82, -74)	3 (-1, 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93, -53)	11 (-2, 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71, -54)	5 (-3, 13)

* Statistisk testing ikke gjennomført på grunn av lavt antall individuelle mutasjoner.

† Gjenspeiler resultater fra den ene pasienten med *G551S*-mutasjon med data for tidspunktet 8 uker.

†† n = 3 for analyse av absolutt endring i klorid i svette.

Forårsaker en spleisefeil som gir lite eller ingen CFTR-protein på celleoverflaten.

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

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

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

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

Studie 4: åpen forlengelsesstudie

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

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

Tabell 6 viser resultater for gjennomsnittlig (SD) absolutt endring i prosent forventet FEV₁ for begge pasientgrupper. For pasienter i placebo/ivakaftorgruppen er baseline prosent forventet FEV₁ fra studie 4, og for pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen er baselineverdien fra studie 1 og 2.

Tabell 6: Effekt av ivakaftor på prosent forventet FEV₁ i studie 4

Opprinnelig studie og behandlingsgruppe	Varighet av ivakaftorbehandling (uker)	Absolutt endring fra baseline i prosent forventet FEV ₁ (prosentpoeng)	
		N	Gjennomsnitt (SD)
Studie 1			
Ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Studie 2			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Behandling i blindet, kontrollert, 48 ukers fase III-studie.

[†] Endring fra baseline i forrige studie etter 48 ukers placebobehandling.

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

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

til 96). For pasienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen fra studie 1 var årlig grad av lungeforverring 0,57 hendelser/år fra dag 1 til uke 48 når pasientene fikk ivakaftor. Når de ble overført til studie 4 var årlig grad av lungeforverring 0,91 hendelser/år fra dag 1 til uke 48 og 0,77 hendelser/år fra uke 48 til 96.

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

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

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

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

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

For sekundære effektvariabler ble det ikke observert behandlingsforskjeller mellom ivakaftor og placebo i absolutt endring fra baseline i BMI i uke 24 eller tid til første lungeforverring. Det ble observert behandlingsforskjeller i absolutt endring i CFQ-R respirasjonsdomene-score til og med uke 24 (behandlingsforskjellen mellom ivakaftor og placebo var 8,4 [95 % KI 2,2, 14,6] poeng) og for gjennomsnittlig endring fra baseline i klorid i svette (se Farmakodynamiske effekter).

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

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

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

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

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

Studie 8: Studie med pediatriske CF-pasienter i alder under 24 måneder

Ivakaftors farmakokinetikkprofil, sikkerhet og effekt hos CF-pasienter i alderen 4 måneder til under 24 måneder ble undersøkt i en fullført kohort av pasienter i en pågående 24-ukers åpen klinisk fase 3-studie.

Del B av studie 8 inkluderte 19 pasienter i alderen 12 måneder til under 24 måneder (gjennomsnittsalder 15,2 måneder ved baseline), hvorav 18 pasienter fullførte behandlingsperioden på 24 uker, 11 pasienter i alderen 6 måneder til under 12 måneder (gjennomsnittsalder 9,0 måneder ved baseline), hvorav alle 11 pasienter fullførte behandlingsperioden på 24 uker, og 6 pasienter i alderen 4 måneder til under 6 måneder (gjennomsnittsalder 4,5 måneder ved baseline), hvorav alle 6 pasienter fullførte behandlingsperioden på 24 uker. Pasientene fikk ivakaftor 25 mg, 50 mg eller 75 mg basert på alder og kroppsvekt ved hvert studiebesøk (se pkt. 4.2). Ivakaftor ble gitt oralt hver 12. time sammen med fettholdig mat. Pasienter fortsatte på deres foreskrevne standard CF-behandling.

I del B av studie 8, ble det primære sikkerhetsendepunktet evaluert frem til og med uke 24 (se pkt. 4.8). Sekundære endepunkter var evaluering av farmakokinetikk og absolutt endring i klorid i svette fra baseline til behandlingsuke 24 (se Farmakodynamiske effekter). Tertiære endepunkter omfattet effektmål som fekal elastase-1 og vekstparametre.

For pasienter i alderen 4 måneder til under 24 måneder, med tilgjengelige verdier for både baseline og uke 24, er gjennomsnittlig (SD) z-score for vekt-for-alder, lengde-for-alder og vekt-for-lengde presentert i tabell 7.

Tabell 7: Effekt av ivakaftor på vekstparametre hos pasienter i alderen 4 måneder til under 24 måneder med verdier for baseline og uke 24

Parameter	Antall pasienter	Baseline		Absolutt endring i uke 24	
		Gjennomsnitt (SD)	Median (min, maks)	Gjennomsnitt (SD)	Median (min, maks)
Vekt-for-alder z-score	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92, 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54, 1,63]
Lengde-for-alder z-score	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99, 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81, 3,38]
Vekt-for-lengde z-score	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72, 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04, 2,22]

Hos pasienter i alderen 4 måneder til under 24 måneder med tilgjengelige verdier for både baseline og uke 24, hadde 18 pasienter nedsatt pankreasfunksjon ved baseline (definert som fekal elastase-1 < 200 µg/g) med gjennomsnittlige (SD) verdier for fekal elastase-1 ved baseline og i uke 24 på henholdsvis 25,5 µg/g (27,6) og 253,6 µg/g (128,3) (gjennomsnittlig [SD] absolutt endring 228,41 µg/g [128,3]). Resultatene var like i alderskohortene 12 måneder til under 24 måneder, 6 måneder til under 12 måneder og 4 måneder til under 6 måneder.

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

Absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

Effekten av CYP3A4*22 heterozygot genotype på eksponering for ivakaftor samsvarer med effekten av samtidig administrering av en svak CYP3A4-hemmer, som ikke er klinisk relevant. Ingen dosejustering av ivakaftor vurderes som nødvendig. Effekten hos pasienter med CYP3A4*22 homozygot genotype forventes å være sterkere. Det er imidlertid ingen tilgjengelige data for disse pasientene.

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose på 150 mg ivakaftor hadde voksne forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) tilsvarende ivakaftor C_{max} (gjennomsnitt [\pm SD] på 735 [331] ng/ml), men ca. dobbel ivakaftor $AUC_{0-\infty}$ (gjennomsnitt [\pm SD] på 16 800 [6140] ng*time/ml) sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi. Simuleringer for å forutsi steady-state ivakaftoreksponering viste at ved å redusere doseringen fra 150 mg hver 12. time til 150 mg én gang daglig, vil voksne med moderat nedsatt leverfunksjon få omtrent de samme steady-state C_{min} -verdier som de som oppnås med en dose på 150 mg hver 12. time hos voksne uten nedsatt leverfunksjon. Basert på disse resultatene anbefales et modifisert regime av Kalydeco som monoterapi hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15) på farmakokinetikken til ivakaftor er ikke undersøkt. Størrelsen på økningen i eksponering hos disse pasientene er ukjent, men forventes å være høyere enn observert hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Bruk av Kalydeco hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er derfor ikke anbefalt med mindre nytten oppveier risikoen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ingen dosejustering anses å være nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikkstudier er ikke utført med ivakaftor hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I en farmakokinetikkstudie hos mennesker var det minimal eliminering av ivakaftor og metabolitter i urin (kun 6,6 % av total radioaktivitet ble gjenfunnet i urin). Det var ubetydelig urinutskillelse av ivakaftor som uendret modersubstans (mindre enn 0,01 % etter en oral enkeltdose på 500 mg).

Dosejustering er ikke anbefalt ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales imidlertid ved bruk av ivakaftor hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance på 30 ml/minutt eller lavere) eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.2 og 4.4).

Etnisitet

Etnisitet hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til ivakaftor hos hvite (n = 379) og ikke-hvite (n = 29) pasienter basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Kjønn

De farmakokinetiske parametrene til ivakaftor, enten som monoterapi eller i kombinasjon med tezakaftor, er like hos menn og kvinner.

Eldre

Kliniske studier av ivakaftor som monoterapi inkluderte ikke tilstrekkelig mange pasienter som var 65 år eller eldre til å fastslå om de farmakokinetiske parametrene er tilsvarende de hos yngre voksne eller ikke.

Pediatrik populasjon

Forventet ivakaftoreksponering basert på observert ivakaftorkonsentrasjon i fase II- og III-studier og fastslått ved hjelp av populasjonsfarmakokinetisk analyse er presentert etter aldersgruppe i tabell 8.

Tabell 8: Gjennomsnittlig (SD) ivakaftoreksponering etter aldersgruppe

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

* Verdier basert på data fra én pasient; standardavvik ikke rapportert.

† Eksponering hos 6- til 11-åringer er anslått ved simulering fra den populasjonsfarmakokinetiske modellen ved hjelp av data innhentet for denne aldersgruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Drektighet og fertilitet

Ivakaftor var forbundet med en liten reduksjon i sædblærevekt, en reduksjon i den totale fertilitetsindeksen og antall drektigheter hos hunner paret med behandlede hanner og signifikante reduksjoner i antall gule legemer og implantasjonssteder med påfølgende reduksjoner i gjennomsnittlig kullstørrelse og gjennomsnittlig antall levedyktige embryo pr. kull hos behandlede hunner. Høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, *No-Observed-Adverse-Effect-Level*) for fertilitetsfunn gir et eksponeringsnivå på ca. 4 ganger den systemiske eksponeringen av ivakaftor og dets metabolitter når det administreres som ivakaftor monoterapi hos voksne mennesker ved den maksimalt anbefalte dosen til mennesker (MRHD). Placentapassasje av ivakaftor ble observert hos drektige rotter og kaniner.

Peri- og postnatal utvikling

Ivakaftor ga redusert overlevelses- og laktasjonsindeks samt redusert kroppsvekt hos avkom. NOAEL for levedyktighet og vekst hos avkom gir et eksponeringsnivå på ca. 3 ganger den systemiske eksponeringen av ivakaftor og dets metabolitter når det administreres som ivakaftor monoterapi hos voksne mennesker ved MRHD.

Studier av juvenile dyr

Funn av katarakter ble observert hos juvenile rotter dosert fra postnatal dag 7 til 35 ved ivakaftor-eksponeringsnivåer 0,22 ganger MRHD basert på systemisk eksponering for ivakaftor og dets metabolitter når det administreres som ivakaftor monoterapi. Dette funnet er ikke observert i fostre fra rotter behandlet med ivakaftor på drektighetsdag 7 til 17, hos rottevalper eksponert for ivakaftor via melkeinntak frem til postnatal dag 20, hos 7 uker gamle rotter eller hos 3,5 til 5 måneder gamle hunder behandlet med ivakaftor. Mulig relevans av disse funnene for mennesker er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Silika, kolloidal vannfri
Krysskarmellosenatrium
Hypromelloseacetatsuksinat
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mannitol
Sukralose
Natriumlaurylsulfat (E 487)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Det er vist at blandingen er stabil i én time.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Biaksialt orientert polyetylentereftalat/polyetylen/folie/polyetylen (BOPET/PE/folie/PE).

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/003

EU/1/12/782/004

EU/1/12/782/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juli 2012

Dato for siste fornyelse: 28. april 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Storbritannia (Nord-Irland)

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

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

Beskrivelse	Forfallsdato
Langtids effektstudie for å sammenligne sykdomsprogresjon hos barn med CF som har en spesifisert CFTR-reguleringsmutasjon og er i alderen 2 til og med 5 år når behandling med Kalydecos startes, med sykdomsprogresjon i en tilsvarende matchet kohort av barn med CF som aldri har fått behandling med Kalydeco.	Interimanalyse 1: Desember 2017 Interimanalyse 2: Desember 2019 Interimanalyse 3: Desember 2021 Endelig rapport: Desember 2023

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE FOR BLISTERPAKNING – 56 TABLETTERS PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruksanvisning

Tas sammen med fettholdig mat.

Tablettene må ikke knuses, tygges eller oppløses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Kalydeco 150 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNINGER – 56 TABLETTERS PAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tabletter
ivacaftor

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE FOR BLISTERKORTPAKNING – 28 TABLETTERS PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tablett, filmdrasjerte
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruksanvisning

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg.

Tas sammen med fettholdig mat.

Tablettene må ikke knuses, tygges eller oppløses.

Stikk inn fliken nedenfor for å lukke

Åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kalydeco 150 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERKORTPAKNING – 28 TABLETTERS PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruksanvisning

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg.

Tas sammen med fettholdig mat.

Tablettene må ikke knuses, tygges eller oppløses.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNINGER – 28 TABLETTERS PAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tabletter
ivacaftor

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE FOR BLISTERKORTPAKNING – 28 TABLETTERS PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg tabletter, filmdrasjerte
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 tabl.: 75 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruksanvisning

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg.

Tas sammen med fettholdig mat.

Tablettene må ikke knuses, tygges eller oppløses.

Stikk inn fliken nedenfor for å lukke

Åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kalydeco 75 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERKORTPAKNING – 28 TABLETTERS PAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg tabletter, filmdrasjerte
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 tabl.: 75 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruksanvisning

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg.

Tas sammen med fettholdig mat.

Tablettene må ikke knuses, tygges eller oppløses.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERPAKNINGER – 28 TABLETTERS PAKNING**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg tabletter
ivacaftor

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE FOR FLASKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruksanvisning

Tas sammen med fettholdig mat.

Tablettene må ikke knuses, tygges eller oppløses.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

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

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Kalydeco 150 mg tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 tabl.: 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE FOR DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 25 mg granulat i dosepose
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver dosepose med granulat inneholder 25 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i dosepose

56 doseposer

4 enkeltlommer med 14 doseposer per lomme

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruksanvisning

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

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

Løft her for å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kalydeco 25 mg granulat

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MIDTRE EMBALLASJE

LOMME FOR DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 25 mg granulat i dosepose
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver dosepose med granulat inneholder 25 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i dosepose

14 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruksanvisning

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

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

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

Morgen

Kveld

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

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

DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kalydeco 25 mg granulat
ivacaftor
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE FOR DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 50 mg granulat i dosepose
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver dosepose med granulat inneholder 50 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i dosepose

56 doseposer

4 enkeltlommer med 14 doseposer per lomme

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruksanvisning

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

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

Løft her for å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kalydeco 50 mg granulat

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MIDTRE EMBALLASJE

LOMME FOR DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 50 mg granulat i dosepose
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver dosepose med granulat inneholder 50 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i dosepose

14 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruksanvisning

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

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

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

Morgen

Kveld

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

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

DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kalydeco 50 mg granulater
ivacaftor
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTEREMBALLASJE FOR DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg granulat i dosepose
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver dosepose med granulat inneholder 75 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i dosepose

56 doseposer

4 enkeltlommer med 14 doseposer per lomme

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruksanvisning

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

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

Løft her for å åpne

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Kalydeco 75 mg granulat

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MIDTRE EMBALLASJE

LOMME FOR DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kalydeco 75 mg granulat i dosepose
ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver dosepose med granulat inneholder 75 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat i dosepose

14 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Bruksanvisning

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

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

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

Morgen

Kveld

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/782/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

14. GENERELL KLASSEKODNING FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSER

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kalydeco 75 mg granulater
ivacaftor
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Kalydeco 75 mg tabletter, filmdrasjerte Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte ivakaftor (ivacaftor)

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Kalydeco er og hva det brukes mot

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

Kalydeco tabletter er til:

- Bruk alene (monoterapi) hos pasienter fra 6 års alder, som veier 25 kg eller mer, med cystisk fibrose (CF) som har en *R117H* *CFTR*-mutasjon eller en av følgende mutasjoner i *CFTR*-genet: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R*.
- I kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor tabletter hos pasienter fra 6 års alder med CF som har to *F508del*-mutasjoner i *CFTR*-genet (homozygot for *F508del*-mutasjonen) eller som har en *F508del*-mutasjon og visse andre ytterligere mutasjoner som fører til redusert mengde og/eller funksjon av CFTR-proteinet (heterozygot for *F508del*-mutasjonen med en restfunksjon (RF)-mutasjon). Dersom du har fått forskrevet Kalydeco til bruk sammen med tezakaftor/ivakaftor, les pakningsvedlegget for sistnevnte. Det inneholder viktig informasjon om hvordan disse to legemidlene skal tas.
- I kombinasjon med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor tabletter hos pasienter over 6 år som har CF, med minst én *F508del*-mutasjon i *CFTR*-genet. Ved forskrivning av Kalydeco sammen med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, les pakningsvedlegget for sistnevnte. Det inneholder viktig informasjon om hvordan disse to legemidlene skal tas.

2. Hva du må vite før du bruker Kalydeco

Bruk ikke Kalydeco

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Kalydeco.

- Snakk med lege dersom du har leverproblemer eller har hatt det før. Legen din vil kanskje måtte justere dosen din.
- Økte leverenzymmer i blodet er sett hos noen personer som har fått Kalydeco (alene eller i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor). Informer lege omgående dersom du får noen av disse symptomene, som kan være tegn på leverproblemer:
 - smerter eller ubehag i øvre og høyre del av magen (abdomen)
 - gulning av huden eller det hvite i øynene
 - tap av appetitt
 - kvalme eller oppkast
 - mørk urin

Legen kommer til å ta noen blodprøver for å sjekke leveren din før og under behandlingen, spesielt det første året og særlig dersom blodprøvene dine viste høye leverenzymmer tidligere.

- Si fra til legen din hvis du har nyreproblemer eller har hatt det før.
- Kalydeco (alene eller i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) anbefales ikke dersom du har gjennomgått en organtransplantasjon.
- Snakk med legen hvis du bruker hormonelle prevensjonsmidler – for eksempel kvinner som bruker p-piller. Dette kan bety at det er mer sannsynlig at du får utslett mens du tar Kalydeco i kombinasjon med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.
- Forstyrrelser i øyets linse (grå stær) er sett hos enkelte barn og ungdommer behandlet med Kalydeco (alene eller i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor). Legen kan foreta noen øyeundersøkelser før og under behandling.
- Kalydeco (alene eller i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor) bør kun brukes dersom du har én av mutasjonene i *CFTR*-genet nevnt i avsnitt 1 (Hva Kalydeco er og hva det brukes mot).

Barn og ungdom

Gi ikke dette legemidlet til barn under 4 måneder da det er ukjent om ivakaftor er sikkert og effektivt hos disse barna.

Gi ikke dette legemidlet i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor til barn under 6 år eller i kombinasjon med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor til barn under 6 år da det er ukjent om dette er sikkert og effektivt for dem.

Andre legemidler og Kalydeco

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke hvordan ivakaftor virker, eller gjøre bivirkninger mer

sannsynlige. Snakk særlig med legen dersom du bruker noen av legemidlene på listen nedenfor. Legen kan bestemme å justere dosen eller at du trenger ekstra oppfølging.

- **Legemidler mot sopp** (brukes til behandling av soppinfeksjoner). Disse inkluderer flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol og vorikonazol.
- **Antibiotika** (brukes til behandling av bakterielle infeksjoner). Disse inkluderer klaritromycin, erytromycin, rifabutin, rifampicin og telitromycin.
- **Antiepileptika** (brukes til behandling av epileptiske anfall eller kramper). Disse inkluderer karbamazepin, fenobarbital, og fenytoin.
- **Naturlegemidler**. Disse inkluderer johannesurt (*Hypericum perforatum*).
- **Immunsuppressiva** (brukes etter organtransplantasjon). Disse inkluderer ciklosporin, everolimus, sirolimus, og takrolimus.
- **Hjerteglykosider** (brukes til behandling av visse hjertesykdommer). Disse inkluderer digoksin.
- **Antikoagulantia** (brukes til å forebygge at blodpropp dannes). Disse inkluderer warfarin.
- **Legemidler mot diabetes**. Disse inkluderer glimepirid og glipizid.
- **Blodtrykkslegemidler**. Disse inkluderer verapamil.

Inntak av Kalydeco sammen med mat og drikke

Unngå mat eller drikke som inneholder grapefrukt ved behandling med Kalydeco da dette kan øke bivirkningene av Kalydeco ved å øke mengden av ivakaftor i kroppen din.

Graviditet og amming

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

Kalydeco kan gjøre deg svimmel. Ikke kjør, sykle eller bruk maskiner dersom du er svimmel.

Kalydeco inneholder laktose og natrium.

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

Kalydeco inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Kalydeco

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

Legen vil bestemme hvilket legemiddel og hvilken dose som er riktig for deg.

Doseringsanbefalingene for Kalydeco er gitt i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsanbefalinger

	Morgen	Kveld
Kalydeco som behandling alene (monoterapi)		
6 år og eldre, ≥ 25 kg	Én Kalydeco 150 mg tablett	Én Kalydeco 150 mg tablett
Kalydeco i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor		
6 år til under 12 år, < 30 kg	Én tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg tablett	Én Kalydeco 75 mg tablett
6 år til under 12 år, ≥ 30 kg	Én tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tablett	Én Kalydeco 150 mg tablett
12 år og eldre	Én tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tablett	Én Kalydeco 150 mg tablett
Kalydeco i kombinasjon med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor		
6 år til under 12 år, < 30 kg	To ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/eleksakaftor 50 mg tabletter	Én Kalydeco 75 mg tablett
6 år til under 12 år, ≥ 30 kg	To ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg tabletter	Én Kalydeco 150 mg tablett
12 år og eldre	To ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/eleksakaftor 100 mg tabletter	Én Kalydeco 150 mg tablett

Morgen- og kveldsdosen skal tas med omtrent 12 timers mellomrom sammen med mat som inneholder fett.

Du må fortsette å bruke alle andre legemidler du bruker med mindre legen sier at du skal slutte å bruke noen av dem.

Dersom du har leverproblemer, enten moderate eller alvorlige, er det mulig at legen må redusere dosen av tablettene, fordi leveren ikke fjerner legemidlet så raskt som hos personer som har normal leverfunksjon.

Dette legemidlet skal inntas via munnen.

Tablettene skal svelges hele. Tablettene må ikke knuses, tygges eller oppløses. Ta Kalydeco tabletter sammen med mat som inneholder fett.

Måltider og mellommåltider som inneholder fett, omfatter de som tilberedes med smør eller oljer eller som inneholder egg. Annen fettholdig mat er:

- ost, helmelk, meieriprodukter basert på helmelk, yoghurt, sjokolade
- kjøtt, fet fisk
- avocado, hummus, soyabaserte produkter (tofu)
- nøtter, fettholdige energibarer eller -drikker

Dersom du tar for mye av Kalydeco

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

Dersom du har glemt å ta Kalydeco

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

Dersom du avbryter behandling med Kalydeco

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

4. Mulige bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

Magesmerter (abdominalsmarter) og økte leverenzymer i blodet.

Mulige tegn på leverproblemer

Økte leverenzymer i blodet er vanlig hos pasienter med CF og har også blitt rapportert hos pasienter som tar Kalydeco alene eller i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor.

Hos pasienter som tar Kalydeco i kombinasjon med ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, har leverskade og forverring av leverfunksjonen blitt rapportert hos personer med alvorlig leversykdom. Forverring av leverfunksjonen kan være alvorlig og kreve transplantasjon.

Det kan være tegn på leverproblemer:

- smerter eller ubehag i øvre høyre del av magen (abdomen)
- gulning av huden eller det hvite i øynene
- redusert appetitt
- kvalme eller oppkast
- mørk urin

Informér lege omgående dersom du får noen av disse symptomene.

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

- øvre luftveisinfeksjon (forkjølelse), inkludert sår hals og tett nese
- hodepine
- svimmelhet
- diaré
- mage- eller buksmerter
- endringer i bakterietyper i slim
- økte leverenzymer (tegn på stress i lever)
- utslett

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- rennende nese
- øresmerter, ubehag i øret
- øresus
- rødhet i øret
- sykdom i det indre øret (svimmelhet eller følelse av å svive rundt)
- bihuleplager (tette bihuler)
- rødhet i svelget
- kuler i brystet
- kvalme
- influensa
- lavt blodsukker (hypoglykemi)
- unormal pusting (kortpustethet eller pustevansker)
- luft i magen (flatulens)
- kviser (akne)

- kløende hud
- økt kreatinkinase (tegn på muskelnedbrytning) sett i blodprøver

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

- tette ører
- brystbetennelse
- brystforstørrelse hos menn
- forandringer eller smerter i brystvortene
- hvesende pust
- høyt blodtrykk

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Kalydeco

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterpakningen og flaskeetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kalydeco

Virkestoff er ivakaftor.

Kalydeco 75 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver 75 mg filmdrasjerte tablett inneholder 75 mg ivakaftor.

Kalydeco 150 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver 150 mg filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg ivakaftor.

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, hypromelloseacetatsuksinat, krysskarmellosenatrium, natriumlaurylsulfat (E 487), silika, kolloidal vannfri og magnesiumstearat.

- Drasjering: polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol (PEG 3350), talkum, indigokarmin aluminiumslakk (E 132) og karnaubavoks.
- Trykkfarge: skjellakk, svart jernoksid (E 172), propylenglykol (E 1520) og ammoniakkoppløsning, konsentrert.

Se nederst i avsnitt 2 – Kalydeco inneholder laktose og natrium.

Hvordan Kalydeco ser ut og innholdet i pakningen

Kalydeco 75 mg tabletter, filmdrasjerte er lyseblå, kapselformede, 12,7 mm x 6,8 mm og har “V 75” i svart trykk på den ene siden og er blanke på den andre siden.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- blisterkortpakning inneholdende 28 tabletter, filmdrasjerte

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

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige:

- blisterkortpakning inneholdende 28 tabletter, filmdrasjerte
- blisterpakning inneholdende 56 tabletter, filmdrasjerte
- flaske inneholdende 56 tabletter, filmdrasjerte

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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
Storbritannia (Nord-Irland)

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Kalydeco 25 mg granulat i dosepose
Kalydeco 50 mg granulat i dosepose
Kalydeco 75 mg granulat i dosepose
ivakaftor (ivacaftor)

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Kalydeco er og hva det brukes mot

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

Kalydeco granulat er til behandling av spedbarn og barn fra 4 måneders alder, som veier fra 5 kg til mindre enn 25 kg, med cystisk fibrose (CF) som har en *R117H CFTR*-mutasjon eller en av følgende mutasjoner i *CFTR*-genet: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R*.

2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Kalydeco

Bruk ikke Kalydeco

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med barnets lege før barnet bruker Kalydeco.

- Snakk med barnets lege dersom barnet ditt har leverproblemer eller har hatt det før. Barnets lege vil kanskje måtte justere barnets dose.
- Økte leverenzymmer i blodet er sett hos noen personer som har fått Kalydeco. Informer barnets lege omgående dersom barnet ditt får noen av disse symptomene, som kan være tegn på leverproblemer:

- smerter eller ubehag i øvre og høyre del av magen (abdomen)
- gulning av huden eller det hvite i øynene
- tap av appetitt
- kvalme eller oppkast
- mørk urin

Barnets lege kommer til å ta noen blodprøver for å sjekke barnets lever før og under behandling, spesielt det første året og særlig dersom blodprøver viste høye leverenzymer tidligere.

- Si fra til legen din hvis du har fått beskjed om at barnet ditt har nyreproblemer eller har hatt det før.
- Kalydeco anbefales ikke til pasienter som har gjennomgått en organtransplantasjon.
- Forstyrrelser i øyets linse (grå stær) er sett hos enkelte barn og ungdom under behandling.

Barnets lege kan foreta noen øyeundersøkelser før og under behandling med ivakaftor.

Barn

Gi ikke dette legemidlet til barn under 4 måneder da det er ukjent om ivakaftor er sikkert og effektivt hos disse barna.

Andre legemidler og Kalydeco

Snakk med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke hvordan Kalydeco virker, eller gjøre bivirkninger mer sannsynlige. Snakk særlig med barnets lege dersom barnet ditt bruker noen av legemidlene på listen nedenfor. Barnets lege kan bestemme å justere barnets dose eller om det er behov for ekstra oppfølging.

- **Legemidler mot sopp** (brukes til behandling av soppinfeksjoner). Disse inkluderer flukonazol, itraconazol, ketokonazol, posakonazol og vorikonazol.
- **Antibiotika** (brukes til behandling av bakterielle infeksjoner). Disse inkluderer klaritromycin, erytromycin, rifabutin, rifampicin og telitromycin.
- **Antiepileptika** (brukes til behandling av epileptiske anfall eller kramper). Disse inkluderer karbamazepin, fenobarbital og fenytoin.
- **Naturlegemidler**. Disse inkluderer johannesurt (*Hypericum perforatum*).
- **Immunsuppressiva** (brukes etter organtransplantasjon). Disse inkluderer ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus.
- **Hjerteglykosider** (brukes til behandling av visse hjertesykdommer). Disse inkluderer digoksin.
- **Antikoagulantia** (brukes til å forebygge at blodpropp dannes). Disse inkluderer warfarin.
- **Legemidler mot diabetes**. Disse inkluderer glimepirid og glipizid.
- **Blodtrykkslegemidler**. Disse inkluderer verapamil.

Inntak av Kalydeco sammen med mat og drikke

Unngå å gi barnet ditt mat eller drikke som inneholder grapefrukt ved behandling med Kalydeco da dette kan øke bivirkningene av Kalydeco ved å øke mengden av ivakaftor i barnets kropp.

Kjøring og bruk av maskiner

Kalydeco kan gjøre barnet svimmel. Det anbefales at barnet ditt ikke sykler eller gjør noe annet som krever dets fulle oppmerksomhet dersom barnet er svimmel.

Kalydeco inneholder laktose og natrium.

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

Kalydeco inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan ditt barn bruker Kalydeco

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

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

Doseringsanbefalinger for Kalydeco er gitt i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsanbefalinger for barn fra 4 måneders alder

Alder	Vekt	Dose	Total daglig dose
4 måneder til under 6 måneder	5 kg eller mer	Én dosepose på Kalydeco 25 mg granulat inntatt via munnen hver 12. time sammen med fettholdig mat	50 mg
Fra 6 måneders alder	5 kg til mindre enn 7 kg	Én dosepose Kalydeco på 25 mg granulat inntatt via munnen hver 12. time sammen med fettholdig mat	50 mg
	7 kg til mindre enn 14 kg	Én dosepose Kalydeco på 50 mg granulat inntatt via munnen hver 12. time sammen med fettholdig mat	100 mg
	14 kg til mindre enn 25 kg	Én dosepose Kalydeco på 75 mg granulat inntatt via munnen hver 12. time sammen med fettholdig mat	150 mg
	25 kg eller mer	Se pakningsvedlegg for Kalydeco tabletter	

Hvis barnet ditt har leverproblemer, kan det bli nødvendig for legen å redusere dosen med Kalydeco fordi barnets lever ikke vil fjerne legemidlet like fort som hos barn med normal leverfunksjon.

- **Moderate leverproblemer hos barn fra 6 måneders alder:** dosen kan bli redusert til halvparten av dosen angitt i tabellen ovenfor, det vil si én dosepose daglig.
- **Alvorlige leverproblemer hos barn fra 6 måneders alder:** bruk er ikke anbefalt, men barnets lege vil beslutte om det er hensiktsmessig for barnet ditt å bruke dette legemidlet. I så fall må dosen (angitt i tabellen ovenfor) reduseres til én dosepose annenhver dag.
- **Leverproblemer hos barn i alderen 4 måneder til 6 måneder:** bruk er ikke anbefalt, men barnets lege vil beslutte om det er hensiktsmessig for barnet ditt å bruke dette legemidlet, og hvilken dose barnet ditt skal få.

Kalydeco skal inntas via munnen.

Hver dosepose er kun til engangsbruk.

Slik gir du Kalydeco til barnet ditt:

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

Måltider og mellommåltider som inneholder fett, omfatter de som tilberedes med smør eller oljer eller som inneholder egg. Annen fettholdig mat er:

- ost, helmelk, meieriprodukter basert på helmelk, yoghurt, morsmelk, morsmelkerstatning, sjokolade
- kjøtt, fet fisk
- avocado, hummus, soyabaserte produkter (tofu)
- nøtter, fettholdige energibarer eller -drikker

Dersom barnet ditt tar for mye av Kalydeco

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

Dersom du har glemt å gi barnet ditt Kalydeco

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

Dersom du avbryter barnets behandling med Kalydeco

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

4. Mulige bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

Magesmerter (abdominalsmerter) og økte leverenzymmer i blodet.

Mulige tegn på leverproblemer

Økte leverenzymmer i blodet er vanlig hos pasienter med CF. Det kan være tegn på leverproblemer:

- smerte eller ubehag i øvre høyre del av magen (abdomen)
- gulning av huden eller det hvite i øynene
- redusert appetitt
- kvalme eller oppkast
- mørk urin

Informer barnets lege omgående dersom han/hun får noen av disse symptomene.

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

- øvre luftveisinfeksjon (forkjølelse), inkludert sår hals og tett nese
- hodepine
- svimmelhet
- diaré
- magesmerter
- endringer i bakterietyper i slim
- økte leverenzymmer (tegn på leverbelastning)
- utslett

Vanlige bivirkninger (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

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

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

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

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Kalydeco

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, lommen og doseposen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Det er vist at blandingen er stabil i én time.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kalydeco

Kalydeco 25 mg granulat i dosepose:

Virkestoff er ivakaftor. Hver dosepose inneholder 25 mg ivakaftor.

Kalydeco 50 mg granulat i dosepose:

Virkestoff er ivakaftor. Hver dosepose inneholder 50 mg ivakaftor.

Kalydeco 75 mg granulat i dosepose:

Virkestoff er ivakaftor. Hver dosepose inneholder 75 mg ivakaftor.

Andre innholdsstoffer er: silika, kolloidal vannfri, krysskarmellosenatrium, hypromelloseacetatsuksinat, laktosemonohydrat, magnesiumstearat, mannitol, sukralose og natrumlaurylsulfat (E 487).

Se nederst i avsnitt 2 - Kalydeco inneholder laktose og natrium.

Hvordan Kalydeco ser ut og innholdet i pakningen

Kalydeco 25 mg granulat i dosepose er et hvitt til offwhite granulat

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

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

Granulatet leveres i doseposer.

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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
Storbritannia (Nord-Irland)

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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/Tηλ/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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.