

Kalydeco

R F_f

Vertex Pharmaceuticals Ireland

Filmdragerad tablett 150 mg

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

Medel mot cystisk fibros

Aktiv substans:

Ivakaftor

ATC-kod:

R07AX02

Läkemedel från Vertex Pharmaceuticals Ireland omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Kalydeco filmdragerad tablett 75 mg och 150 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 12/2023.

Indikationer

- Som monoterapi för behandling av vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre, som väger 25 kg eller mer, med cystisk fibros (CF) och som har en *R117H-CFTR*-mutation eller en av följande regleringsmutationer (klass III) i *CFTR*-genen (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R* (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).
- I en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor tabletter för behandling av vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre med cystisk fibros (CF) som är homozygota för *F508del*-mutationen eller är heterozygota för *F508del*-mutationen och har en av följande mutationer i *CFTR*-genen: *P67L*,

R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G och 3849+10kbC→T.

- I en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor tabletter för behandling av vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre med cystisk fibros (CF) som har minst en *F508del*-mutation i *CFTR*-genen (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

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

Dosering

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

Dosering

Vuxna, ungdomar och barn som är 6 år och äldre ska doseras enligt tabell 1.

Tabell 1: Doseringsrekommendationer		
	Morgon	Kväll
Ivakaftor som monoterapi		
6 år och äldre, ≥ 25 kg	En tablett ivakaftor 150 mg	En tablett ivakaftor 150 mg
Ivakaftor i kombination med tezakaftor/ivakaftor		
6 år till < 12 år, < 30 kg	En tablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg	En tablett ivakaftor 75 mg
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	En tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	En tablett ivakaftor 150 mg
12 år och äldre	En tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	En tablett ivakaftor 150 mg
Ivakaftor i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor		
6 år till < 12 år, < 30 kg	Två tabletter ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/elexakaftor 50 mg	En tablett ivakaftor 75 mg
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	Två tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg	En tablett ivakaftor 150 mg
12 år och äldre	Två tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg	En tablett ivakaftor 150 mg

Morgon- och kvälldosen ska tas med cirka 12 timmars mellanrum tillsammans med mat som innehåller fett (se Administreringsätt).

Glömd dos

Om 6 timmar eller mindre har passerat sedan den glömda morgon- eller kvälldosen, ska patienten rekommenderas att ta den glömda dosen så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den vanliga planerade tiden. Om mer än 6 timmar har förflutit sedan den vanliga tas, ska patienten rekommenderas att vänta till nästa planerade dos.

Patienter som får Kalydeco i en kombinationsregim ska informeras om att inte ta mer än en dos av vardera läkemedel samtidigt.

Samtidig användning av CYP3A-hämmare

Vid samtidig administrering med måttliga eller starka CYP3A-hämmare ska dosen av ivakaftor justeras enligt beskrivningen i tabell 2. Dosintervallen ska modifieras i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Tabell 2: Doseringsrekommendationer för samtidig användning med måttliga eller starka CYP3A-hämmare		
	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare
Ivakaftor som monoterapi		
6 år och äldre, ≥ 25 kg	En morgontablett ivakaftor 150 mg en gång dagligen. Ingen kvälldos av ivakaftor.	En morgontablett av ivakaftor 150 mg två gånger per vecka, med cirka 3-4 dagars mellanrum. Ingen kvälldos av ivakaftor.
Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor		
6 år till < 12 år, < 30 kg	Alternera varje dag: - en morgontablett av tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 75 mg påföljande dag. Ingen kvälldos av ivakaftor.	En morgontablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg två gånger per vecka, med cirka 3-4 dagars mellanrum. Ingen kvälldos av ivakaftor.
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	Alternera varje dag: - en morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 150 mg påföljande dag. Ingen kvälldos av ivakaftor.	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg två gånger per vecka, med cirka 3-4 dagars mellanrum. Ingen kvälldos av ivakaftor.
12 år och äldre	Alternera varje dag: - en tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 150 mg påföljande dag	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg två gånger per vecka, med cirka 3-4 dagars mellanrum. Ingen kvälldos av ivakaftor.

Tabell 2: Doseringsrekommendationer för samtidig användning med måttliga eller starka CYP3A-hämmare		
	Ingen kvällsdos av ivakaftor.	
Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor		
6 år till < 12 år, < 30 kg	Alternera varje morgon: - två morgontabletter ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/ elexakaftor 50 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 75 mg påföljande dag Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Två morgontabletter ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/elexakaftor 50 mg två gånger per vecka, med cirka 3-4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	Alternera varje dag: - två morgontabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/ elexakaftor 100 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 150 mg påföljande dag Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Två morgontabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg två gånger per vecka, med cirka 3-4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
12 år och äldre	Alternera varje dag: - två morgontabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/ elexakaftor 100 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 150 mg påföljande dag Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Två morgontabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg två gånger per vecka, med cirka 3-4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det finns mycket begränsade data tillgängliga för äldre patienter som behandlas med ivakaftor (administrerat som monoterapi eller i kombinationsregim). Ingen dosjustering krävs för denna specifika patientgrupp (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A).

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) eller svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) ska dosen av ivakaftor justeras enligt beskrivningen i e tabell 3 (se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakokinetik).

Tabell 3: Doseringsrekommendationer för patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion		
	Måttlig (Child-Pugh klass B)	Svår (Child-Pugh klass C)
Ivakaftor som monoterapi		
6 år och äldre, ≥ 25 kg	En morgontablett ivakaftor 150 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Användning rekommenderas inte, s åvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Vid användning ska en morgontablett ivakaftor 150 mg tas varannan dag eller mindre frekvent i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor		
6 år till < 12 år, < 30 kg	En morgontablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Användning rekommenderas inte, s åvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Vid användning ska en morgontablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg tas en gång dagligen eller mindre frekvent i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Användning rekommenderas inte, s åvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Vid användning ska en morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tas en gång dagligen eller mindre frekvent i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
12 år och äldre	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Användning rekommenderas inte, s åvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna.

Tabell 3: Doseringsrekommendationer för patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion

		Vid användning ska en morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tas en gång dagligen dag eller mindre frekvent i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvälldos av ivakaftor.
Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor		
6 år till < 12 år, < 30 kg	Användning rekommenderas inte, såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Om det används ska dosen justeras enligt följande: • Dag 1: två tabletter ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/ elexakaftor 50 mg på morgonen • Dag 2: en tablett ivakaftor 37,5 mg/tezakaftor 25 mg/ elexakaftor 50 mg på morgonen. Fortsätt därefter att alternera doseringen för dag 1 och dag 2. Ingen kvälldos av ivakaftor.	Ska inte användas.
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	Användning rekommenderas inte, såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Om det används ska dosen justeras enligt följande: Dag 1: två tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/ elexakaftor 100 mg på morgonen Dag 2: en tablett ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/ elexakaftor 100 mg på morgonen. Fortsätt därefter att alternera doseringen för dag 1 och dag 2. Ingen kvälldos av ivakaftor.	Ska inte användas.
12 år och äldre	Användning rekommenderas inte, såvida inte föreligger och då	Ska inte användas.

Tabell 3: Doseringsrekommendationer för patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion

	fördelarna förväntas överväga riskerna. Om det används ska dosen justeras enligt följande: • Dag 1: två tabletter ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg på morgonen • Dag 2: en tablett ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100 mg på morgonen. Fortsätt därefter att alternera doseringen för dag 1 och dag 2. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	
--	--	--

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ivakaftor har inte fastställts som monoterapi för barn under 4 månader, eller i kombination med tezakaftor/ivakaftor till barn under 6 år eller i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor till barn under 2 år. Inga data finns tillgängliga.

Det finns begränsade data för patienter yngre än 6 år med en *R117H*-mutation i *CFTR*-genen. Tillgängliga data för patienter i åldern 6 år och äldre finns i avsnitt Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik.

Administreringssätt

För oral användning.

Patienterna ska instrueras att svälja tabletterna hela. Tabletterna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs ner eftersom tillgängliga kliniska data saknas till stöd för andra administreringssätt.

Ivakaftor tabletter ska tas tillsammans med mat som innehåller fett.

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

Varningar och försiktighet

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

I studie 5 inkluderades fyra patienter med *G970R*-mutationen. Hos tre av fyra patienter var förändringen i svettkloridtestet <5 mmol/l och denna grupp visade inte någon kliniskt relevant förbättring av FEV₁ efter 8

veckors behandling. Klinisk effekt hos patienter med *G970R*-mutationen i *CFTR*-genen kunde inte fastställas (se avsnitt Farmakodynamik).

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

Mindre bevis på en positiv effekt av ivakaftor har visats i studie 6 för patienter med en *R117H-7T*-mutation i samband med mindre svår sjukdom (se avsnitt Farmakodynamik).

Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor får inte ordineras till patienter med CF som är heterozygota för *F508del*-mutationen och har en andra *CFTR*-mutation som inte anges i avsnitt Indikationer.

Förhöjda transaminaser och leverskada

Leversvikt som ledde till transplantation har rapporterats hos en patient med levercirros och portahypertension under behandling med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor. Detta läkemedel ska användas med försiktighet till patienter med befintlig avancerad leversjukdom (t.ex. cirros och portahypertension) och endast om nyttan förväntas överväga riskerna. Om läkemedlet används till dessa patienter ska de övervakas noggrant efter insatt behandling (se avsnitt Dosering, Biverkningar och Farmakokinetik).

Måttliga förhöjningar av transaminaser (alaninaminotransaminas [ALAT] eller aspartataminotransaminas [ASAT]) är vanliga hos CF-patienter. Transaminasförhöjningar har observerats hos vissa patienter som behandlats med ivakaftor som monoterapi och i kombinationsregimer med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor. Hos patienter som tar ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor har dessa förhöjningar ibland förknippats med samtidiga förhöjningar av totalt bilirubin.

Därför rekommenderas kontroll av transaminaser (ALAT och ASAT) och totalt bilirubin för alla patienter innan ivakaftor sätts in, var tredje månad under det första behandlingsåret och därefter årligen. För alla patienter med en anamnes på leversjukdom eller förhöjda transaminaser ska mer frekvent övervakning av leverfunktionsprover övervägas. I händelse av betydande transaminasförhöjningar (t.ex. patienter med ALAT eller ASAT på $>5 \times$ den övre normalgränsen (ULN) eller ALAT eller ASAT på $>3 \times$ ULN med bilirubin på $>2 \times$ ULN) ska doseringen avbrytas och laboratorieprover följas noga tills avvikelserna försvinner. När transaminasnivåerna har normaliserats ska nyttan och riskerna med att återuppta behandlingen övervägas (se avsnitt Dosering, Biverkningar och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Användning av ivakaftor, antingen som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor, rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion såvida inte nyttan väntas uppväga riskerna. Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (se tabell 3 i avsnitt Dosering och avsnitt Biverkningar och Farmakokinetik).

För patienter med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte användning av ivakaftor i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor. Behandling ska endast övervägas när ett tydligt

medicinskt behov föreligger och nyttan förväntas överväga riskerna. Om det används ska det användas med försiktighet med en reducerad dos (se tabell 3 i avsnitt Dosering och avsnitt Biverkningar och Farmakokinetik).

Depression

Depression (inklusive självmordstankar och självmordsförsök) har rapporterats hos patienter som får ivakaftor, huvudsakligen vid kombinationsbehandling med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, vanligen inom tre månader efter behandlingsstart och hos patienter med psykiska sjukdomar i anamnesen. I vissa fall har symtomförbättring rapporterats efter dosreduktion eller utsättning av behandlingen. Patienter (och anhörigvårdare) ska uppmanas att vara uppmärksamma på nedstämdhet, självmordstankar eller onormala beteendeförändringar och att omedelbart kontakta läkare om sådana symtom uppkommer.

Nedsatt njurfunktion

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

Patienter efter organtransplantation

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

Händelser med hudutslag

Förekomsten av händelser med hudutslag i samband med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor var högre hos kvinnor än hos män, i synnerhet hos kvinnor som använder hormonella preventivmedel. Sambandet mellan hormonella preventivmedel och förekomsten av hudutslag kan inte uteslutas. För patienter som använder hormonella preventivmedel som utvecklar hudutslag, ska avbrytande av behandlingen med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och hormonella preventivmedel övervägas. När utslagen gått över ska man överväga om det är lämpligt att återuppta ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor utan hormonella preventivmedel. Om hudutslagen inte återkommer kan återupptagande av hormonella preventivmedel övervägas (se avsnitt Biverkningar).

Läkemedelsinteraktioner

CYP3A-inducerare

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

CYP3A-hämmare

Exponeringen för ivakaftor, tezakaftor och elexakaftor ökar vid samtidig administrering med starka eller måttliga CYP3A-hämmare. Dosen av ivakaftor måste justeras vid samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A-hämmare (se tabell 2 i avsnitt Dosering och avsnitt Interaktioner).

Pediatriisk population

Fall av icke medfödda linsgrumlingar/katarakter utan påverkan på synen har rapporterats hos pediatriiska patienter som behandlats med ivakaftor och regimer där ivakaftor ingår. Även om det i vissa fall fanns andra riskfaktorer (såsom användning av kortikosteroider och exponering för strålning) kan en möjlig risk hänförlig till behandlingen med ivakaftor inte uteslutas. Oftalmologiska undersökningar före och under behandling rekommenderas hos pediatriiska patienter som påbörjar behandling med ivakaftor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Hiälpämnen med känd effekt

Laktos

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

Natrium

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

Interaktioner

Ivakaftor är ett substrat för CYP3A4 och CYP3A5. Det är en svag hämmare av CYP3A och P-glykoprotein (Pgp) och en potentiell hämmare av CYP2C9. Studier *in vitro* visade att ivakaftor inte är ett substrat för P-gp.

Läkemedel som påverkar farmakokinetiken för för ivakaftor

CYP3A-inducerare

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

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

CYP3A-hämmare

Ivakaftor är ett känsligt CYP3A-substrat. Samtidig administrering med ketokonazol, en stark CYP3A-hämmare, ökade ivakaftor-exponeringen (uppmätt som area under kurvan [AUC]) 8,5-faldigt och ökade M1-exponeringen i mindre utsträckning än ivakaftor-exponeringen. En reduktion av ivakaftor-dosen rekommenderas vid samtidig administrering av starka CYP3A-hämmare, t.ex. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin och klaritromycin (se tabell 2 i avsnitt Dosering och avsnitt Varningar och försiktighet).

Samtidig administrering med flukonazol, en måttlig hämmare av CYP3A, ökade ivakaftor-exponeringen 3-faldigt och ökade M1-exponeringen i mindre utsträckning än ivakaftor-exponeringen. En reduktion av ivakaftor-dosen rekommenderas för patienter som samtidigt tar måttliga CYP3A-hämmare, t.ex. flukonazol, erytromycin och verapamil (se tabell 2 i avsnitt Dosering och avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Ivakaftors potential att interagera med transporterare

In vitro-studier visade att ivakaftor inte är ett substrat för OATP1B1 eller OATP1B3. Ivakaftor och dess metaboliter är BCRP substrat *in vitro*. Till följd av dess höga inre permeabilitet och låga sannolikhet att utsöndras intakt förväntas samtidig administrering av BCRP hämmare inte påverka exponeringen för ivakaftor och M1 IVA, och potentiella förändringar i M6 IVA exponeringar förväntas inte vara kliniskt relevanta.

Ciprofloxacin

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

Läkemedel som påverkas av ivakaftor

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

CYP2C9-substrat

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

Digoxin- och andra P-gp-substrat

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

CYP3A-substrat

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

P-piller

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

Graviditet

Graviditet

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

Amning

Begränsade data visar att ivakaftor utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Kalydeco efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter i åldern 6 år och äldre som fick ivakaftor är huvudvärk (23,9 %), orofaryngeal smärta (22,0 %), övre luftvägsinfektion (22,0 %), nästäppa (20,2 %), buksmärta (15,6 %), nasofaryngit (14,7 %), diarré (12,8 %), yrsel (9,2 %), utslag (12,8 %) och bakterier i upphostningar (12,8 %). Transaminasförhöjningar förekom hos 12,8 % av ivakaftor-behandlade patienter mot 11,5 % av placebobehandlade patienter.

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

Allvarliga biverkningar omfattade buksmärta (0,9 %) och transaminasförhöjningar (1,8 %) hos patienter som fick ivakaftor, medan allvarliga biverkningar med hudutslag rapporterades hos 1,5 % av patienterna i åldern 12 år och äldre som fick en kombinationsbehandling med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lista i tabellform över biverkningar

Tabell 4 visar biverkningar som observerades med ivakaftor monoterapi i kliniska prövningar (placebokontrollerade och okontrollerade studier) i vilka längden på exponeringen för ivakaftor varierade från 16 veckor till 144 veckor. Ytterligare biverkningar som observerades med ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor och/eller i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor anges också i tabell 4. Frekvensen av biverkningar definieras enligt

följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4: Biverkningar		
Organsystem	Läkemedelsbiverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	mycket vanliga
	Nasofaryngit	mycket vanliga
	Influensa [^]	vanliga
	Rinit	vanliga
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi [^]	vanliga
Psykiatriska sjukdomar	Depression	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	mycket vanliga
	Yrsel	mycket vanliga
Sjukdomar i öron och balansorgan	Öronvärk	vanliga
	Öronbesvär	vanliga
	Tinnitus	vanliga
	Hyperemi i trumhinnan	vanliga
	Vestibulära besvär	vanliga
	Täppta öron/lock för öronen	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Orofaryngeal smärta	mycket vanliga
	Nästäppa	mycket vanliga
	Onormal andning [^]	vanliga
	Rinorré [^]	vanliga
	Täppta bihålor	vanliga
	Svalgrodnad	vanliga
	Väsning [^]	mindre vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta	mycket vanliga
	Diarré	mycket vanliga
	Högt sittande buksmärta [^]	vanliga
	Flatulens [^]	vanliga
	Illamående [*]	vanliga
Lever och gallvägar	Transaminasökning	mycket vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas [^]	mycket vanliga
	Förhöjt aspartataminotransferas [^]	vanliga
	Leverkada [§]	ingen känd frekvens
	Ökning av totalt bilirubin [§]	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Utslag	mycket vanliga
	Akne [^]	vanliga
	Klåda [^]	vanliga

Tabell 4: Biverkningar		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Knöl i bröstet	vanliga
	Bröstkörtelinflammation	mindre vanliga
	Gynekomasti	mindre vanliga
	Bröstvårtsbesvär	mindre vanliga
	Smärta i bröstvårtan	mindre vanliga
Undersökningar och provtagningar	Bakterier i upphostningar	mycket vanliga
	Förhöjt kreatinfosfokinas [^]	vanliga
	Förhöjt blodtryck [^]	mindre vanliga

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

[^] Biverkning och frekvens rapporterades i kliniska studier med ivakaftor i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

[§] Leverskada (förhöjt ALAT, ASAT och ökning av totalt bilirubin)till rapporterades med ivakaftor i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor efter godkännandet för försäljning. Detta inkluderade även leversvikt som ledde till transplantation hos en patient med befintlig levercirros och portahypertension. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

Beskrivning av selekterade biverkningar

Transaminasförhöjningar

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

Under placebokontrollerade studier i fas 3 (upp till 24 veckor) på tezakaftor/ivakaftor var förekomsten av maximala transaminaser (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN, 0,2 %, 1,0 % och 3,4 % hos patienter som behandlades med tezakaftor/ivakaftor och 0,4 %, 1,0 % och 3,4 % hos placebokontrollerade patienter. En patient (0,2 %) som fick behandling och 2 patienter (0,4 %) som fick placebo avbröt behandlingen permanent till följd av förhöjda transaminaser. Inga patienter som behandlades tezakaftor/ivakaftor fick en transaminasförhöjning > 3 x ULN förknippad med förhöjt totalt bilirubin > 2 x ULN.

Under placebokontrollerade studier i fas 3 under 24 veckor på ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor var dessa siffror 1,5 %, 2,5 % och 7,9 % hos patienter som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och 1,0 %, 1,5 % och 5,5 % hos patienter som behandlades med placebo. Förekomsten av biverkningar i form av transaminasförhöjningar var 10,9 % hos patienter som behandlades med ivakaftor i en kombinationsregim

med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och 4,0 % hos placebobehandlade patienter. Efter godkännandet för försäljning har fall av avbruten behandling till följd av förhöjda transaminaser inrapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Händelser med hudutslag

Händelser med hudutslag, vanligen lindriga till måttliga i svårighetsgrad har observerats vid användning av ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och inträffade mer frekvent hos behandlade kvinnor (16,3 %) och hos de som tar hormonella preventivmedel (20,5 %) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Förhöjt kreatinfosfokinas

Vanligen övergående och asymtomatiska förhöjningar av kreatinfosfokinas observerades hos patienter som behandlades med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor vilket inte ledde till att behandlingen avbröts.

Förhöjt blodtryck

En höjning från baslinjen i genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck på 3,5 mmHg respektive 1,9 mmHg observerades hos patienter som behandlades med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor.

Pediatrik population

Säkerhetsdata för ivakaftor som monoterapi utvärderades hos 6 patienter mellan 4 månader och upp till 6 månader, 11 patienter mellan 6 månader och upp till 12 månader, 19 patienter mellan 12 månader och upp till 24 månader, 34 patienter mellan 2 och upp till 6 år, 61 patienter mellan 6 och upp till 12 år och 94 patienter mellan 12 och upp till 18 år.

Säkerhetsprofilen för ivakaftor (som monoterapi eller i en kombinationsregim) är i allmänhet överensstämmande mellan pediatrika patienter och är också överensstämmande med vuxna patienter.

Incidensen för transaminasförhöjningar (ALAT eller ASAT) observerades i studierna 2, 5 och 6 (patienter i åldern 6 upp till 12 år), studie 7 (patienter i åldern 2 upp till 6 år) och studie 8 (patienter i åldern 4 upp till 24 månader) beskrivs i tabell 5. I placebokontrollerade studier var incidensen för transaminasförhöjningar likvärdiga mellan behandling med ivakaftor (15,0 %) och placebo (14,6 %). Maximala ökningar på leverfunktionstester var generellt högre hos pediatrika patienter än hos äldre patienter. Bland alla populationerna återgick de största förhöjningarna i leverfunktionstester till baslinjenivåerna efter ett avbrott och i nästan samtliga fall där doseringen avbröts på grund av förhöjda transaminaser och därefter återupptogs kunde doseringen av ivakaftor återupptas med framgång (se avsnitt Varningar och försiktighet). Fall som tydde på återkommande reaktioner observerades. I studie 7 avbröts ivakaftor permanent hos en patient. I studie 8 hade inga patienter förhöjt totalt bilirubin eller avbröt behandlingen med ivakaftor till följd av transaminasförhöjningar i någon av ålderskohorterna (se avsnitt Varningar och försiktighet för behandling av förhöjda transaminaser).

Tabell 5: Transaminasförhöjningar hos patienter i åldern 4 månader upp till 12 år som behandlades med ivakaftor som monoterapi				
	n			

Tabell 5: Transaminasförhöjningar hos patienter i åldern 4 månader upp till 12 år som behandlades med ivakaftor som monoterapi				
		% av patienterna > 3 x ULN	% av patienterna > 5 x ULN	% av patienterna > 8 x ULN
6 upp till 12 år	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 upp till 6 år	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 upp till 24 månader	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
6 upp till 12 månader	11	9,1 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
4 upp till 6 månader	6	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Ivakaftor är en förstärkare av CFTR-proteinet, dvs. ivakaftor in vitro ökar CFTR-kanalregleringen för att förbättra kloridtransporten vid specificerade regleringsmutationer (såsom anges i avsnitt Indikationer) med minskad sannolikhet för öppen kanal jämfört med normalt CFTR. Ivakaftor ökade också sannolikheten för öppen kanal hos R117H CFTR, som både har låg sannolikhet för öppen kanal (grind) och minskad strömmamplitud (konduktans) i kanalen. G970R mutationen ger upphov till en splitsningsdefekt som leder till marginellt till inget CFTR protein på cellytan, vilket kan förklara de resultat som setts hos försökspersoner i studie 5 (se data under Farmakodynamisk effekt och Klinisk effekt och säkerhet).

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

Farmakodynamisk effekt

Ivakaftor som monoterapi

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

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

I studie 6 på patienter i åldern 6 år eller äldre med CF som hade en *R117H*-mutation i *CFTR*-genen var behandlingsskillnaden i genomsnittlig förändring i svettkloridvärden från studiestart till och med vecka 24 -24 mmol/l (95 % KI -28 , -20). I subgruppsanalyser efter ålder var behandlingsskillnaden $-21,87$ mmol/l (95 % KI: $-26,46$, $-17,28$) hos patienter i åldern 18 år eller äldre, och $-27,63$ mmol/l (95 % KI: $-37,16$, $-18,10$) hos patienter i åldern 6 till 11 år. Två patienter i åldern 12–17 år rekryterades till denna studie.

Ivakaftor i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor

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

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

Hos patienter i åldern 6 år upp till 12 år som var homozygota eller heterozygota för *F508del*-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående CFTR-aktivitet var den genomsnittliga absoluta förändringen i svettklorid inom gruppen från baslinjen till vecka 8 $-12,3$ mmol/l (95 % KI: $-15,3$; $-9,3$) i tezakaftor/ivakaftor-gruppen.

Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Hos patienter med en *F508del*-mutation på en allel och en mutation på den andra allelen som predikterar antingen ingen produktion av ett CFTR-protein eller ett CFTR-protein som inte transporterar klorid och inte svarar på ivakaftor och tezakaftor/ivakaftor (minimal funktionsmutation) *in vitro*, var behandlingsskillnaden för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor jämfört med placebo för genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 $-41,8$ mmol/l (95 % KI: $-44,4$, $-39,3$).

Hos patienter som var homozygota för *F508del*-mutationen, var behandlingsskillnaden för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor jämfört med tezakaftor/ivakaftor för genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen till vecka 4 $-45,1$ mmol/l (95 % KI: $-50,1$, $-40,1$).

Hos patienter heterozygota för *F508del*-mutationen och en mutation på den andra allelen med en grinddefekt eller kvarstående CFTR-aktivitet, var behandlingsskillnaden för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor jämfört med kontrollgruppen (gruppen med ivakaftor som monoterapi plus gruppen med

tezakaftor/ivakaftor) för genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen till och med vecka 8 -23,1 mmol/l (95 % KI: -26,1, -20,1).

Hos patienter i åldern 6 år upp till 12 år som var homozygota för *F508del*-mutationen eller heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation, var genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen (n=62) till och med vecka 24 (=60) -60,9 mmol/l (95 % KI: -63,7, -58,2)*. Den genomsnittliga absoluta förändringen i svettklorid från baslinjen till och med vecka 12 (n=59) var - 58,6 mmol/l (95 % KI: -6,1; -56,1).

* Inte alla deltagare som ingick i analyserna hade data tillgängliga för alla uppföljningsbesök, särskilt inte från vecka 16 och framåt. Möjligheten att samla in data vecka 24 försvårades av covid-19-pandemin. Data för vecka 12 påverkades mindre av pandemin.

Klinisk effekt och säkerhet

Ivakaftor som monoterapi

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

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

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

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

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

Det primära effektmåttet i båda studierna var den genomsnittliga absoluta förändringen från utgångsvärdet i procent predikterad FEV_1 under 24 veckors behandling.

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV_1 från studiens början till och med vecka 24 var 10,6 procentenheter (8,6; 12,6) i studie 1 och 12,5 procentenheter (6,6; 18,3) i studie 2. Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga relativa förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV_1 från studiens början till och med vecka 24 var 17,1 % (13,9; 20,2) i studie 1 och 15,8 % (8,4; 23,2) i studie 2. Den genomsnittliga förändringen från studiens början till och med vecka 24 i FEV_1 (liter) var 0,37 liter i

ivakaftor-gruppen och 0,01 liter i placebogruppern i studie 1, och 0,30 liter i ivakaftor-gruppen och 0,07 liter i placebogruppern i studie 2. I båda studierna skedde debuten av förbättringar i FEV₁ snabbt (dag 15) och höll i sig under 48 veckor.

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

Resultaten för de kliniskt relevanta sekundära effektmått visas i tabell 6.

Tabell 6: Effekt av ivakaftor på andra effektmått i studie 1 och 2				
Effektmått	Studie 1		Studie 2	
	Behandlings-differens ^a (95 % KI)	P-värde	Behandlings-differens ^a (95 % KI)	P-värde
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början i CFQ-R^b respiratorisk domän (poäng)^c				
Till och med vecka 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Till och med vecka 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativ risk för lungexacerbation				
Till och med vecka 24	0,40 ^d	0,0016	Ej relevant	Ej relevant
Till och med vecka 48	0,46 ^d	0,0012	Ej relevant	Ej relevant
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början av kroppsvikt (kg)				
Vid vecka 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Vid vecka 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början av BMI (kg/m²)				
Vid vecka 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Vid vecka 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Genomsnittlig förändring från studiens början av z-värde				
Vikt för åldern, z-värde vid vecka 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI för åldern, z-värde vid vecka 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

Tabell 6: Effekt av ivakaftor på andra effektmått i studie 1 och 2

KI: konfidensintervall; Ej relevant: ej analyserat på grund av låg incidens av händelser

^a Behandlingsdifferens = effekt av ivakaftor – effekt av placebo

^b CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised är ett sjukdomsspecifikt, hälsorelaterat mätverktyg för livskvalitet vid CF.

^c Data för studie 1 sammanställdes från CFQ-R för vuxna/ungdomar och CFQ-R för barn i åldern 12 till 13 år. Data för studie 2 erhöles från CFQ-R för barn i åldern 6 till 11 år.

^d Riskkvot för tid fram till första lungexacerbation

^e För patienter under 20 år (CDC-tillväxttabeller)

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

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

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

Trettionio patienter (genomsnittlig ålder 23 år) med utgångsvärde för predikterad $FEV_1 \geq 40$ % (genomsnittlig predikterad FEV_1 78 % [spridning: 43 % till 119 %]) rekryterades. Sextiotvå procent (24/39) av dem hade *F508del-CFTR*-mutationen i den andra allelen. Totalt 36 patienter fortsatte i del 2 (18 per behandlingssekvens).

I del 1 av studie 5 var genomsnittlig procentuell predikterad FEV_1 vid studiestart hos placebobehandlade patienter 79,3 %, medan detta värde var 76,4 % hos ivakaftor-behandlade patienter. Det genomsnittliga totala värdet efter studiestart var 76,0 % respektive 83,7 %. Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 8 av procentuell predikterad FEV_1 (primärt effektmått) var 7,5 % under ivakaftor-perioden och –3,2 % under placeboperioden. Den observerade behandlingsdifferensen (95 % KI) mellan ivakaftor och placebo var 10,7 % (7,3; 14,1) ($p < 0,0001$).

Effekten av ivakaftor hos den totala populationen i studie 5 (inklusive de sekundära effektmåtten absolut förändring av BMI vid 8 veckors behandling och absolut förändring av poängen i den respiratoriska domänen av CFQ-R till och med 8 veckors behandling) och efter individuell mutation (absolut förändring av svettklorid och procentuell predikterad FEV_1 vid vecka 8) visas i tabell 7. Baserat på kliniska (procentuell predikterad FEV_1) och farmakodynamiska (svettklorid) svar på ivakaftor kunde effekt hos patienter med *G970R*-mutationen inte fastställas.

Tabell 7: Effekt av ivakaftor med avseende på effektvariabler i den totala populationen och på specifika CF TR-mutationer		
Absolut förändring av procentuell predikterad FEV ₁	BMI (kg/m ²)	CFQ-R respiratorisk domän (poäng)
Till och med vecka 8	Vid vecka 8	Till och med vecka 8
Alla patienter (n=39)		
Resultaten visas som genomsnittlig (95 % KI) förändring från studiestart, ivakaftor-behandlade jämfört med placebobehandlade patienter:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Patienter grupperade efter mutationstyp (n)		
Resultaten visar genomsnittlig (minimal, maximal) förändring från studiestart för ivakaftor-behandlade patienter vid vecka 8*:		
Mutation (n)	Absolut förändring av svettklorid (mmol/l)	Absolut förändring av procentuell predikterad FEV ₁ (procentenheter)
	Vid vecka 8	Vid vecka 8
G1244E (5)	55 (–75; –34)	8 (–1; 18)
G1349D (2)	–80 (–82; –79)	20 (3; 36)
G178R (5)	–53 (–65; –35)	8 (–1; 18)
G551S (2)	–68	3 [^]
G970R [#] (4)	–6 (–16; –2)	3 (–1; 5)
S1251N (8)	–54 (–84; –7)	9 (–20; 21)
S1255P (2)	–78 (–82; –74)	3 (–1; 8)
S549N (6)	–74 (–93; –53)	11 (–2; 20)
S549R (4)	–61 ^{^^} (–71; –54)	5 (–3; 13)
* Statistisk analys gjordes inte på grund av litet antal individuella mutationer.		
[^] Visar resultat från den enda patienten med G551S-mutation med data vid tidpunkten 8 veckor.		
^{^^} n=3 för analysen av absolut förändring av svettklorid.		
[#] Ger upphov till en splitsningsdefekt som leder till marginellt till inget CFTR-protein på cellytan.		

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

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

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

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

Studie 4: öppen förlängningsstudie

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

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

Tabell 8 visar resultaten för den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV₁ för båda patientgrupperna. För patienter i placebo/ivakaftor-gruppen är procentuell predikterad FEV₁ vid studiestart densamma som i studie 4, medan för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen är värdet vid studiestart detsamma som i studie 1 och 2.

Tabell 8: Effekt av ivakaftor på procentuell predikterad FEV ₁ i studie 4			
Ursprunglig studie och behandlingsgrupp	Duration av ivakaftor-behandling (veckor)	Absolut förändring från utgångsvärdet av procentuell predikterad FEV ₁ (procentenheter)	
		n	Medelvärde (SD)
Studie 1			
Ivakaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8)^
	96	55	9,5 (11,2)
Studie 2			
Ivakaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1)^
	96	21	10,5 (11,5)
* Behandling skedde under blind, kontrollerad, 48-veckors fas 3-studie.			
^ Förändring från tidigare studies utgångsvärde efter 48 veckors placebobehandling.			

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

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

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

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

Studie 6 utvärderade 69 patienter i åldern 6 år eller äldre, 53 (76,8 %) patienter hade *F508del*-mutationen i den andra allelen. Den bekräftade *R117H*-poly-T-varianten var *5T* hos 38 patienter och *7T* hos 16 patienter. Vid studiestart var den genomsnittliga predikterade FEV₁ 73 % (spridning: 32,5 % till 105,5 %) och den genomsnittliga åldern var 31 år (spridning: 6 till 68 år). Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 24 av procentuell predikterad FEV₁ (primärt effektmått) var 2,57 procentenheter i ivakaftor-gruppen och 0,46 procentenheter i placebogrupper. Den uppskattade behandlingsskillnaden för ivakaftor jämfört med placebo var 2,1 procentenheter (95 % KI -1,1; 5,4).

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

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

För sekundära effektvariabler observerades inga behandlingsskillnader för ivakaftor jämfört med placebo i absolut förändring från studiestart av BMI vid vecka 24 eller tid till den första lungexacerbationen. Behandlingsskillnader observerades i absolut förändring av poängen i den respiratoriska domänen CFQ-R till och med vecka 24 (behandlingsskillnaden med ivakaftor mot placebo var 8,4 [95 % KI 2,2; 14,6] poäng) och för den genomsnittliga förändringen från studiestart av svettkloridvärdet (se Farmakodynamisk effekt).

Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

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

Effekten och säkerheten för ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor hos patienter i åldern 12 år och äldre uppvisades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studier (patienterna var heterozygota för *F508del*-mutation och en mutation med minimal funktion på den andra allelen, n=403) och aktivkontrollerade studier (patienterna var homozygota för *F508del*-mutation, n=107, eller heterozygota för *F508del*-mutation och en mutation med grinddefekt eller kvarstående CFTR-aktivitet på den andra allelen, n=258), som varade i 24, 4 respektive 8 veckor. Patienter från samtliga studier var lämpliga att ingå i öppna förlängningsstudier för långtidsuppföljning. Se produktresumén för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor för ytterligare data.

Pediatrik population

Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor

Effekten och säkerheten hos patienter i åldern 6 år upp till 12 år (genomsnittlig ålder 8,6 år) undersöktes i en dubbelblind fas 3-prövning under 8 veckor på 67 patienter som randomiserades 4:1 till antingen ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor eller en blindad grupp. 42 patienter var homozygota för *F508del*-mutationen (F/F) och 12 var heterozygota för *F508del*-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående CFTR-aktivitet (F/RF). Patienterna var lämpliga att ingå i en öppen övergångsstudie under 96 veckor. Se produktresumén för tezakaftor/ivakaftor för ytterligare data.

Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Farmakokinetiken och säkerheten hos patienter i åldern 6 år till yngre än 12 år (n = 66) samt i åldern 2 år upp till 6 år (n = 75) som har minst en *F508del*-mutation undersöktes i två öppna studier under 24 veckor. Se produktresumén för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor för ytterligare data.

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

Farmakokinetik

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

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

Absorption

Efter flera orala dosadministreringar av ivakaftor ökade exponeringen för ivakaftor generellt med dosering från 25 mg var tolfte timme till 450 mg var tolfte timme. När det gavs med mat som innehåller fett ökade exponeringen för ivakaftor ungefär 2,5- till 4-faldigt. Vid samtidig administrering med tezakaftor och elexakaftor var ökningen i AUC likvärdig (ungefär 3 faldig respektive 2,5- till 4-faldig). Ivakaftor, som administreras som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor, ska därför administreras tillsammans med mat som innehåller fett. Medianen (intervallet) för $t_{\max}$ är cirka 4,0 (3,0; 6,0) timmar när patienten har ätit.

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

Distribution

Ivakaftor är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, främst till alfa-1-surt glykoprotein och albumin. Ivakaftor binds inte till humana röda blodkroppar. Efter oral administrering av ivakaftor 150 mg var tolfte timme i 7 dagar till friska försökspersoner som hade ätit var genomsnittet ($\pm$ SD) för skenbar distributionsvolym 353 (122) liter.

Metabolism

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

Effekten av den heterozygota genotypen CYP3A4*22 på exponeringen för ivakaftor, tezakaftor och elexakaftor är överensstämmande med effekten för samtidig administrering av en svag CYP3A4-hämmare, vilket inte är kliniskt relevant. Ingen dosjustering för ivakaftor, tezakaftor eller elexakaftor anses nödvändig. Effekten hos patienter med den homozygota genotypen CYP3A4*22 förväntas vara starkare. Det saknas emellertid data för dessa patienter.

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Efter en engångsdos på 150 mg ivakaftor hade vuxna försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7 till 9) likartad ivakaftor- C_{max} (genomsnitt [$\pm$ SD] på 735 [331] ng/ml), men en cirka tvåfaldig ökning av ivakaftor- AUC_{0-g} (genomsnitt [$\pm$ SD] på 16 800 [6 140] ng timme/ml) jämfört med friska försökspersoner med motsvarande demografiska uppgifter. Simuleringar avseende prediktering av

exponeringen för ivakaftor vid steady state visade att om dosen minskades från 150 mg var tolfte timme till 150 mg en gång per dag, skulle vuxna med måttligt nedsatt leverfunktion få värden för $C_{\min}$ vid steady state som var jämförbara med värden som erhöles med en dos på 150 mg var tolfte timme hos vuxna utan nedsatt leverfunktion.

Hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7 till 9), ökade ivakaftor-AUC med cirka 50 % efter flera doser under 10 dagar av antingen tezakaftor och ivakaftor eller ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor.

Påverkan av svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, poäng 10 till 15) på farmakokinetiken för ivakaftor har inte studerats. Omfattningen av ökningen av exponeringen för dessa patienter är inte känd men väntas vara högre än vad som observerats hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

För vägledning om lämplig användning och dosmodifiering, se tabell 3 i avsnitt Dosering.

Nedsatt njurfunktion

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

Inga dosjusteringar rekommenderas för lindrigt och måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas när ivakaftor administreras till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Etnicitet

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

Kön

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

Äldre

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

De farmakokinetiska parametrarna för ivakaftor i kombination med tezakaftor hos äldre (65-72 år) är jämförbara med de hos yngre vuxna.

Pediatrisk population

Predikterad exponering för ivakaftor baserat på observerade ivakaftor-koncentrationer i fas 2- och 3-studier som fastställts med hjälp av populationsfarmakokinetisk analys presenteras enligt åldersgrupp i tabell 9.

Tabell 9: Medele exponering (SD) för ivakaftor efter åldersgrupp			
Åldersgrupp	Dos	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
6 månader upp till 12 månader (5 kg till < 7 kg)*	25 mg var 12:e timme	336	5410
6 månader upp till 12 månader (7 kg till < 14 kg)	50 mg var 12:e timme	508 (252)	9140 (4200)
12 månader upp till 24 månader (7 kg till < 14 kg)	50 mg var 12:e timme	440 (212)	9050 (3050)
12 månader upp till 24 månader (≥14 kg till <25 kg)	75 mg var 12:e timme	451 (125)	9600 (1800)
2-5 år (< 14 kg)	50 mg var 12:e timme	577 (317)	10500 (4260)
2-5 år (≥14 kg till <25 kg)	75 mg var 12:e timme	629 (296)	11300 (3820)
6-11 år # (≥ 14 kg till < 25 kg)	75 mg var 12:e timme	641 (329)	10760 (4470)
6-11 år # (≥ 25 kg)	150 mg var 12:e timme	958 (546)	15300 (7340)
12-17 år	150 mg var 12:e timme	564 (242)	9240 (3420)
Vuxna (≥ 18 år)	150 mg var 12:e timme	701 (317)	10700 (4100)
* Värden baserade på data från en patient; standardavvikelse inte rapporterad. # Exponeringen hos 6-11-åringar är uppskattad baserat på simuleringar från den populationsfarmakokinetiska modellen med hjälp av data som erhållits för denna åldersgrupp.			

Exponering för ivakaftor i kombination med tezakaftor och med tezakaftor/elexakaftor presenteras i tabell 10.

Tabell 10: Medelvärde (SD) för exponering för ivakaftor vid användning i kombination, efter åldersgrupp		
Åldersgrupp	Dos	Ivakaftor genomsnittlig (SD) AUC _{0-12h, ss} (ng*h/ml)
Barn (6 år upp till 12 år; < 30 kg) n=71	tezakaftor 50 mg en gång dagligen/ ivakaftor 75 mg var 12:e timme	7 100 (1 950)
Barn (6 år upp till 12 år; ≥ 30 kg) n=51	tezakaftor 100 mg en gång dagligen/ ivakaftor 150 mg var 12:e timme	11 800 (3 890)
Ungdomar (12 år upp till 18 år) n=97	tezakaftor 100 mg en gång dagligen/ ivakaftor 150 mg var 12:e timme	11 400 (5 500)
Vuxna (18 år och äldre) n=389		11400 (4140)
Barn (6 år upp till 12 år; < 30 kg)		9 780 (4 500)

Tabell 10: Medelvärde (SD) för exponering för ivakaftor vid användning i kombination, efter åldersgrupp		
n=36	elexakaftor 100 mg en gång dagligen/ tezakaftor 50 mg en gång dagligen/ ivakaftor 75 mg var 12:e timme	
Barn (6 år upp till 12 år; ≥ 30 kg) n=30	elexakaftor 200 mg en gång dagligen/ tezakaftor 100 mg en gång dagligen/ ivakaftor 150 mg var 12:e timme	17 500 (4 970)
Ungdomar (12 år upp till 18 år) n=69		10600 (3350)
Vuxna (18 år och äldre) n=186		12100 (4170)
* Exponering i viktintervallet ≥30 kg till <40 kg är uppskattningar härledda från den populationsfarmakokinetiska modellen.		

Prekliniska uppgifter

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

Dräktighet och fertilitet

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

Peri- och postnatal utveckling

Ivakaftor sänkte index för överlevnad och laktation och orsakade en reduktion av ungarnas kroppsvikt. NOAEL för livskraftighet och tillväxt hos avkomman ger en exponeringsnivå på ungefär 3 gånger den systemiska exponeringen för ivakaftor och dess metaboliter vid administrering som ivakaftor monoterapi hos vuxna människor vid MRHD.

Studier på juvenila djur

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Kalydeco 75 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 83,6 mg laktosmonohydrat.

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 167,2 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin

Laktosmonohydrat

Hypromellosacetatsuccinat

Kroskarmellosnatrium

Natriumlaurylsulfat (E487)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Tabletttdragering

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol (PEG 3350)

Talk

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Karnaubavax

Tryckfärg

Schellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol (E1520)

Ammoniaklösning, koncentrerad

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktio

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett)

Kalydeco 75 mg filmdragerade tabletter

Ljusblå, kapselformade filmdragerade tabletter, präglade med "V 75" i svart bläck på ena sidan och omärkta på andra sidan (12,7 mm x 6,8 mm i form av en modifierad tablett).

Kalydeco 150 mg filmdragerade tabletter

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

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 75 mg Ljusblå, kapselformade filmdragerade tabletter, präglade med "V 75" i svart bläck på ena sidan och omärkta på andra sidan (12,7 mm x 6,8 mm i form av en modifierad tablett).

4 x 7 tablett(er) blister, 61126:-, F

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

4 x 7 styck blister, 61126:-, F

56 tablett(er) blister, 120952:-, F

56 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 75 mg

Filmdragerad tablett 150 mg