

Kalydeco

R F

Vertex Pharmaceuticals Ireland

Granulat i dospåse 59,5 mg

(Vita till benvita granulat med cirka 2 mm diameter)

Medel mot cystisk fibros

Aktiv substans:

Ivakaftor

ATC-kod:

R07AX02

Läkemedel från Vertex Pharmaceuticals Ireland omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Kalydeco granulat i dospåse 25 mg, 50 mg, 59,5 mg och 75 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 12/2023.

Indikationer

Kalydeco granulat är avsett

- som monoterapi för behandling av spädbarn från 4 månaders ålder, småbarn och barn som väger från 5 kg upp till 25 kg med cystisk fibros (CF) och som har en *R117H-CFTR*-mutation eller en av följande regleringsmutationer (klass III) i *CFTR*-genen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* eller *S549R* (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).
- i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor för behandling av cystisk fibros (CF) hos pediatrika patienter i åldern 2 år upp till 6 år, 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 minst en allel av *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

Doseringsrekommendationer visas i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsrekommendationer

Ålder	Vikt	Morgondos	Kvällsdos
Ivakaftor som monoterapi			
4 månader upp till 6 månader	≥ 5 kg	En dospåse med ivakaftor 25 mg granulat	En dospåse med ivakaftor 25 mg granulat
6 månader och äldre	≥ 5 kg till < 7 kg	En dospåse med ivakaftor 25 mg granulat	En dospåse med ivakaftor 25 mg granulat
	≥ 7 kg till < 14 kg	En dospåse med ivakaftor 50 mg granulat	En dospåse med ivakaftor 50 mg granulat
	≥ 14 kg till < 25 kg	En dospåse med ivakaftor 75 mg granulat	En dospåse med ivakaftor 75 mg granulat
	≥ 25 kg	Se produktresumén för Kalydeco tabletter för mer information.	
Ivakaftor i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor			
2 år upp till 6 år	10 kg till < 14 kg	En dospåse med ivakaftor 60 mg/tezakaftor 40 mg/elexakaftor 80 mg granulat	En dospåse med ivakaftor 59,5 mg granulat
	≥ 14 kg	En dospåse med ivakaftor 75 mg/tezakaftor 50 mg/elexakaftor 100	En dospåse med ivakaftor 75 mg granulat

		mg granulat	
--	--	-------------	--

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 vanligen tas, ska patienten rekommenderas att vänta till nästa planerade dos.

Patienter som får Kalydeco i kombinationsregim ska uppmanas att inte ta mer än en dos av något av läkemedlen 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 (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		
4 månader till mindre än 6 månader	Användning rekommenderas inte, såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna.	Användning rekommenderas inte, såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna.

	Om det används, en d	Om det används, en d
	ospåse med ivakaftor	ospåse med ivakaftor
	25 mg granulat två	25 mg granulat två
	gångar per vecka,	gångar per vecka,
	eller mindre ofta i	eller mindre ofta i
	enlighet med kliniskt	enlighet med kliniskt
	svar och tolerabilitet.	svar och tolerabilitet.
	Ingen kvällsdos av	Ingen kvällsdos av
	ivakaftor.	ivakaftor.
6 månader och äldre,	En dospåse med	En dospåse med
≥	ivakaftor 25 mg granu	ivakaftor 25 mg granu
5 kg till < 7 kg	lat en gång dagligen.	lat två gånger per
		vecka.
	Ingen kvällsdos av	Ingen kvällsdos av
	ivakaftor.	ivakaftor.
6 månader och äldre,	En dospåse med	En dospåse med
≥	ivakaftor 50 mg granu	ivakaftor 50 mg granu
7 kg till < 14 kg	lat en gång dagligen.	lat två gånger per
		vecka.
	Ingen kvällsdos av	Ingen kvällsdos av
	ivakaftor.	ivakaftor.
6 månader och äldre,	En dospåse med	En dospåse med
≥	ivakaftor 75 mg granu	ivakaftor 75 mg granu
14 kg till < 25 kg	lat en gång dagligen.	lat två gånger per
		vecka.
	Ingen kvällsdos av	
	ivakaftor.	

Ingen kvällsdos av
ivakaftor.

Ivakaftor i kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

2 år till mindre än 6
år, 10 kg till < 14 kg

Alternera varje dag:

- En dospåse med
ivakaftor 60
mg/tezakaftor 40
mg/elexakaftor
80 mg granulat p
å morgonen den
första dagen
- En dospåse med
ivakaftor 59,5 mg
granulat på
morgonen
påföljande dag

En dospåse med
ivakaftor 60
mg/tezakaftor 40
mg/elexakaftor 80 mg
granulat två gånger
per vecka, med cirka
3 till 4 dagars
mellanrum.

Ingen kvällsdos av
ivakaftor.

Ingen kvällsdos av
ivakaftor.

2 år upp till mindre än 6
år, ≥ 14 kg

Alternera varje dag:

- En dospåse med
ivakaftor 75
mg/tezakaftor 50
mg/elexakaftor
100 mg granulat
på morgonen den
första dagen
- En dospåse med
ivakaftor 75 mg g
ranulat på

En dospåse med
ivakaftor 75
mg/tezakaftor 50
mg/elexacaftor 100
mg granulat två
gångar per vecka,
med cirka 3 till 4
dagars mellanrum.

Ingen kvällsdos av
ivakaftor at.

morgonen
påföljande dag

Ingen kvällsdos av
ivakaftor granulat.

Särskilda patientgrupper

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 för patienter i åldern 4 månader och äldre 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 tolerabiliteten dosen av ivakaftor justeras enligt beskrivningen i tabell 3 (se avsnitt 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		
4 månader till mindre än 6 månader	Användning rekommenderas inte,	Användning rekommenderas inte,

såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna.

Vid användning ska en dospåse ivakaftor 25 mg granulat tas en gång dagligen eller mindre frekvent i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Vid användning ska en dospåse ivakaftor 25 mg granulat tas en gång dagligen eller mindre ofta i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet.

Ingen kvällsdos av ivakaftor. Ingen kvällsdos av ivakaftor.

6 månader och äldre,
≥
5 kg till < 7 kg

En dospåse med ivakaftor 25 mg granulat en gång dagligen. **Användning rekommenderas inte,** såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna.

Ingen kvällsdos av ivakaftor.

Vid användning ska en dospåse ivakaftor 25 mg granulat tas varannan dag i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet.

6 månader och äldre,
≥

Ingen kvällsdos av ivakaftor.

Användning rekommenderas inte,

7 kg till < 14 kg En dospåse med såvida inte fördelarna
ivakaftor 50 mg granu förväntas överväga
lat en gång dagligen. riskerna.

Ingen kvällsdos av
ivakaftor. Vid användning ska
en dospåse ivakaftor
50 mg granulat tas
varannan dag i
enlighet med kliniskt
svar och tolerabilitet.

Ingen kvällsdos av
ivakaftor.

6 månader och äldre, En dospåse med **Användning**
≥ ivakaftor 75 mg granu **rekommenderas inte,**
14 kg till < 25 kg lat en gång dagligen. såvida inte fördelarna

Ingen kvällsdos av
ivakaftor. förväntas överväga
riskerna.

Vid användning ska
en dospåse ivakaftor
75 mg granulat tas
varannan dag i
enlighet med kliniskt
svar och tolerabilitet.

Ingen kvällsdos av
ivakaftor.

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

Ska inte användas.

2 år till mindre än **Användning**
6 år, 10 kg till < 14 kg **rekommenderas inte**,
såvida inte fördelarna
förväntas överväga
riskerna.

Om det används ska d
osen justeras enligt
följande:

- Dag 1-3: en dosp
åse med ivakaftor
60 mg/tezakaftor
40
mg/elexakaftor
80 mg granulat d
agligen
- Dag 4: ingen dos
- Dag 5-6: en dosp
åse med ivakaftor
60 mg/ tezakaftor
40
mg/elexakaftor
80 mg granulat d
agligen
- Dag 7: ingen dos

Upprepa ovanstående
doseringsschema
varje vecka.

Ingen kvällsdos av
ivakaftor.

2 år upp till mindre än **Användning** Ska inte användas.
6 år, $\geq$ 14 kg

rekommenderas inte,
såvida inte fördelarna
förväntas överväga
riskerna.

Om det används ska d
osen justeras enligt
följande:

- Dag 1-3: en dosp
åse med ivakaftor
75 mg/tezakaftor
50
mg/elexakaftor
100 mg granulat
dagligen
- Dag 4: ingen dos
- Dag 5-6: en dosp
åse med ivakaftor
75 mg/ tezakaftor
50
mg/elexakaftor
100 mg granulat
dagligen
- Dag 7: ingen dos

Upprepa ovanstående
doseringsschema
varje vecka.

Ingen kvällsdos av
ivakaftor.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ivakaftor har inte fastställts för barn under 4 månaders ålder som monoterapi eller i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor för barn under 2 års ålder. 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.

Varje dospåse är endast avsedd för engångsbruk.

Varje dospåse med granulat ska blandas med 5 ml åldersanpassad, mjuk mat eller vätska och allt ska konsumeras omedelbart. Maten eller vätskan ska vara rumstempererad eller svalare. Om blandning inte konsumeras omedelbart har den visats vara stabil i en timme och ska därför intas under denna tid. En måltid eller ett mellanmål som innehåller fett ska konsumeras precis före eller precis efter dosering.

Mat eller dryck som innehåller grapefrukt 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) eller *G970R*-mutation i minst en allel av *CFTR*-genen inkluderades i studie 1, 2, 5 och 7 (se avsnitt Farmakodynamik).

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).

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 FEV_1 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 FEV_1 under 16 veckors behandling med ivakaftor jämfört med placebo (se avsnitt Farmakodynamik). Därför rekommenderas inte användningen av ivakaftor som monoterapi för dessa patienter.

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 med ivakaftor som monoterapi och i kombinationsregimer med 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 som monoterapi 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).

Användning av ivakaftor som monoterapi till patienter i åldrarna 4 månader till mindre än 6 månader med måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte såvida inte nyttan förväntas uppväga riskerna.

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 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. Ett samband mellan hormonella preventivmedel och förekomsten av hudutslag kan inte uteslutas. För patienter som använder hormonella preventivmedel och 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 ökar vid samtidig administrering med starka eller måttliga CYP3A-hämmare. Dosen av ivakaftor måste justeras vid samtidig användning av starka och måttliga hämmare av CYP3A. Användning av ivakaftor till patienter i åldrarna 4 månader till mindre än 6 månader rekommenderas inte såvida inte nyttan förväntas uppväga riskerna (se tabell 2 i avsnitt Dosering och avsnitt Interaktioner).

Pediatrisk population

Fall av icke medfödda linsgrumlingar/katarakter utan påverkan på synen har rapporterats hos pediatriska 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 pediatriska patienter som påbörjar behandling med ivakaftor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Hjälpämnen 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 dospåse, 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 (P-gp) och en potentiell hämmare av CYP2C9. Studier *in vitro* visade att ivakaftor inte är ett substrat för P-gp.

Läkemedel som påverkar farmakokinetiken för ivakaftor

CYP3A-inducerare

När ivakaftor administrerades samtidigt med rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, minskade ivakaftor-exponeringen (AUC) med 89 % och minskade hydroxymetyl-ivakaftor (M1)-exponeringen i mindre utsträckning än ivakaftor-exponeringen. Samtidig administrering av 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 Kalydeco-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.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

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

Organsystem	Läkemedelsbiverkningar	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 medias tinum	Orofaryngeal smärta	mycket vanliga
	Nästappa	mycket vanliga
	Onormal andning*	vanliga
	Rinorré	vanliga
	Täppta bihålor	vanliga
	Svalgrodnad	vanliga
	Väsning*	mycket vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta	mycket vanliga
	Diarré	mycket vanliga
	Högt sittande buksmärta*	vanliga
	Flatulens	vanliga
Lever och gallvägar	Transaminasförhöjningar	mycket vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas*	mycket vanliga

Organsystem	Läkemedelsbiverkningar	Frekvens
	Förhöjt aspartatamino transferas [*]	vanliga
	Leverskada [†]	ingen känd frekvens
	Ökning av totalt bilirubin [†]	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Utslag	mycket vanliga
	Akne [*]	vanliga
	Klåda [*]	vanliga
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 upphostning	mycket vanliga
	Förhöjt kreatinfosfokinas i blod [*]	vanliga
	Förhöjt blodtryck [*]	mindre vanliga
* Biverkning och frekvens rapporterades i kliniska studier med ivakaftor i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor. † Leverskada (förhöjt ALAT, ASAT och ökning av totalt bilirubin) rapporterades med ivakaftor i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor efter godkännandet för försäljning.		

Organsystem	Läkemedelsbiverkningar	Frekvens
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 utvalda biverkningar

Transaminasförhöjningar

Under de 48 veckor långa, placebokontrollerade studierna 1 och 2 på patienter i åldern 6 år och äldre, var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8 , > 5 eller $> 3 \times \text{ULN}$ 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 $> 8 \times \text{ULN}$. Inga ivakaftor-behandlade patienter fick någon transaminasförhöjning $> 3 \times \text{ULN}$ i samband med förhöjt totalt bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$. Hos ivakaftor-behandlade patienter avtog de flesta transaminasförhöjningarna upp till $5 \times \text{ULN}$ utan något behandlingsavbrott. Ivakaftor-dosering avbröts för de flesta patienterna med transaminasförhöjningar $> 5 \times \text{ULN}$. 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 $> 3 \times \text{ULN}$, 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 $> 3 \times \text{ULN}$ förknippad med förhöjt totalt bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$.

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 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 med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (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.

Pediatrisk population

Säkerhetsdata för ivakaftor 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 är i allmänhet överensstämmande mellan pediatrika patienter från 4 månaders ålder 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 (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	% 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 %

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 strömamplitud (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.

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

I studie 8 på patienter med CF under 24 månaders ålder var den absoluta medelförändringen från baslinjen avseende svettklorid $-65,1$ mmol/l (95 % KI $-74,1$; $-56,0$) vid vecka 24. Resultatet var konsekvent i ålderskohorterna 12 månader upp till 24 månader, 6 månader upp till 12 månader och 4 månader upp till 6 månader.

Ivakaftor i 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 med 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.

Hos patienter i åldern 6 år upp till 12 år som var heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation resulterade en behandlingskombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor i en minskning i svettklorid till och med vecka 24 jämfört med placebo. Den genomsnittliga absoluta förändringen i svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 var $-51,2$ mmol/l (95 % KI: $-55,3$; $-47,1$; nominellt P -värde $< 0,0001$).

Hos patienter i åldern 2 till upp till 6 år som var homozygota för *F508del*-mutationen eller heterozygota för *F508del*-mutationen och med en minimal funktionsmutation, var genomsnittlig absolut

förändring i svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 -57,9 mmol/l (95 % KI: -61,3, -54,6).

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 1 allel och en predikterad FEV₁ ≥ 40 %.

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

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

I studie 2 utvärderades 52 patienter i åldern 6 till 11 år vid screening; medelvikt (SD) var 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8 %) patienter

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

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

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV₁ från studiens början till och med vecka 24 var 10,6 procentenheter (8,6; 12,6) i studie 1 och 12,5 procentenheter (6,6; 18,3) i studie 2. Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga relativa förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV₁ från studiens början till och med vecka 24 var 17,1 % (13,9; 20,2) i studie 1 och 15,8 % (8,4; 23,2) i studie 2. Den genomsnittliga förändringen från studiens början till och med vecka 24 i FEV₁ (liter) var 0,37 liter i ivakaftor-gruppen och 0,01 liter i placebogrupper i studie 1 och 0,30 liter i ivakaftor-gruppen och 0,07 liter i placebogrupper i studie 2. I båda studierna skedde debuten av förbättringar i FEV₁ snabbt (dag 15) och höll i sig under 48 veckor.

Behandlingsdifferensen mellan ivakaftor och placebo avseende den genomsnittliga absoluta förändringen (95 % KI) i procent predikterad FEV₁ från studiens början till och med vecka 24 för

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

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

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

	Studie 1		Studie 2	
Effektmått	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	< 0,0001	1,9	0,0004

	Studie 1		Studie 2	
Effektmått	Behandlings- differens ^a (95 % KI)	P-värde	Behandlings- differens ^a (95 % KI)	P-värde
	(1,8; 3,7)		(0,9; 2,9)	
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-vär de vid vecka 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001
KI: konfidensintervall; Ej relevant: ej analyserat på grund av låg incidens av händelser				
^a Behandlingsdifferens = effekt av ivakaftor - effekt av placebo				
^b CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised är ett sjukdomsspecifikt, hälsorelaterat mätverktyg för livskvalitet vid CF.				

	Studie 1		Studie 2	
Effektmått	Behandlings-differens ^a (95 % KI)	P-värde	Behandlings-differens ^a (95 % KI)	P-värde
^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 erhölls från CFQ-R för barn i åldern 6 till 11 år. ^d Riskkvot för tid fram till första lungexacerbation ^e För patienter under 20 år (CDC-tillväxttabeller)				

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

Studie 5 var en tvådelad, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad överkorsningsstudie i fas 3 (del 1), följt av en 16-veckors öppen förlängningsperiod (del 2) för att utvärdera effekt och säkerhet för ivakaftor hos patienter med CF i åldern 6 år och äldre som hade en 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 hyperten 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 *CFTR*-mutationer

Absolut förändring av procentuell predikterad FEV ₁	BMI (kg/m ²)	CFQ-R respiratorisk domän (poäng)
Till och med vecka 8	Vid vecka 8	Till och med vecka 8
Alla patienter (N=39) Resultaten visas som genomsnittlig (95 % KI) förändring från studiestart, ivakaftor-behandlade jämfört med placebobehandlade patienter:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Patienter grupperade efter mutationstyp (n) Resultaten visar genomsnittlig (minimal, maximal) förändring från studiestart för ivakaftor-behandlade patienter vid vecka 8*:		
Mutation (n)	Absolut förändring av svettklorid (mmol/l)	Absolut förändring av procentuell predikterad FEV ₁ (procentenheter)
	Vid vecka 8	Vid vecka 8
<i>G1244E</i> (5)	55 (−75; −34)	8 (−1; 18)
<i>G1349D</i> (2)	−80 (−82; −79)	20 (3; 36)
<i>G178R</i> (5)	−53 (−65; −35)	8 (−1; 18)
<i>G551S</i> (2)	−68 [#]	3 [#]
<i>G970R</i> ^ (4)	−6 (−16; −2)	3 (−1; 5)
<i>S1251N</i> (8)	−54 (−84; −7)	9 (−20; 21)
<i>S1255P</i> (2)	−78 (−82; −74)	3 (−1; 8)
<i>S549N</i> (6)	−74 (−93; −53)	11 (−2; 20)
<i>S549R</i> (4)	−61 ^{##} (−71; −54)	5 (−3; 13)

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

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

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

^ 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 $FEV_1 \geq 40$ %.

Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiens början till och med vecka 16 i procent predikterad FEV_1 (primärt effektmått) var 1,5 procentenheter i ivakaftor-gruppen och -0,2 procentenheter i placebogrupper. Den beräknade behandlingsdifferensen för ivakaftor jämfört med placebo var 1,7 procentenheter (95 % KI: -0,6; 4,1); denna differens var inte statistiskt signifikant ($P = 0,15$).

Studie 4: öppen förlängningsstudie

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

Etthundrafyrtiofyra (144) patienter från studie 1 överfördes till studie 4: 67 i placebo/ivakaftor-gruppen och 77 i ivakaftor/ivakaftor-gruppen. Fyrtioåttan (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 FEV_1 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 FEV₁ 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).

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

Den farmakokinetiska profilen, säkerheten och effekten för ivakaftor hos 34 patienter i åldern 2 till <6 år med CF som hade en *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*- eller *S549R*-mutation i *CFTR*-genen bedömdes i en okontrollerad studie under 24 veckor med ivakaftor (patienter med en vikt under 14 kg fick ivakaftor 50 mg och patienter som vägde över 14 kg fick 75 mg). Ivakaftor administrerades peroralt var tolfte timme tillsammans med kost som innehåller fett förutom deras förskrivna CF-behandlingar.

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

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

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

Studie 8: studie på pediatrika patienter med CF under 24 månaders ålder

Den farmakokinetiska profilen, säkerheten och effekten för ivakaftor hos patienter med CF i åldern 4 månader upp till 24 månader bedömdes i en avslutad kohort på patienter i en

pågående öppen klinisk studie i fas 3 på 24 veckor på patienter under 24 månader (studie 8).

I del B av studie 8 rekryterades 19 patienter mellan 12 månader och upp till 24 månader (genomsnittsålder 15,2 månader vid baslinjen), varav 18 patienter slutförde den 24 veckor långa behandlingsperioden, 11 patienter mellan 6 månader och upp till 12 månader (genomsnittsålder 9,0 månader vid baslinjen), varav samtliga 11 patienter fullföljde den 24 veckor långa behandlingsperioden, och 6 patienter mellan 4 månader upp till 6 månader (genomsnittsålder 4,5 månader vid baslinjen), varav samtliga 6 patienter fullföljde den 24 veckor långa behandlingsperioden. Patienterna fick ivakaftor 25 mg, 50 mg eller 75 mg baserat på deras ålder och vikt vid varje studiebesök (se avsnitt Dosering). Ivakaftor administrerades oralt var 12:e timme med mat som innehåller fett. Patienterna fortsatte med sina ordinerade standardbehandlingar för CF.

I del B av studie 8 utvärderades det primära effektmåttet för säkerhet under 24 veckor (se avsnitt Biverkningar). De sekundära effektmåtten utvärderades för farmakokinetik och absolut förändring från baslinjen avseende svettklorid under 24 veckors behandling (se Farmakodynamisk effekt). De tertiära effektmåtten omfattade mätningar såsom elastas-1 i avföring och tillväxtparametrar.

För patienter mellan 4 månader och upp till 24 månader med tillgängliga värden både vid baslinjen och vid vecka 24 anges medelvärdet (SD) för z-poäng avseende vikt-för-åldern, längd-för-åldern och vikt-för-längd i tabell 9.

Tabell 9: Effekt av ivakaftor på tillväxtparametrar hos patienter mellan 4 månader och upp till 24 månader med värden vid baslinjen och vid vecka 24

Parameter	Antal patienter	Baslinjen		Absolut förändring vid vecka 24	
		Medelvärde (SD)	Medianvärde (min., max.)	Medelvärde (SD)	Medianvärde (min., max.)
Vikt-för-åldern, z-poäng	35	0,17 (0,85)	0,20 [−1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [−0,54; 1,63]
Längd-för-åldern, z-poäng	34	0,06 (1,03)	0,12 [−1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [−1,81; 3,38]
Vikt-för-längd, z-poäng	34	0,24 (1,01)	0,26 [−1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [−2,04; 2,22]

Bland patienter mellan 4 månader och upp till 24 månader med tillgängliga värden både vid baslinjen och vid vecka 24 hade 18 patienter nedsatt pankreasfunktion vid baslinjen (definierad som elastas-1 i avföring på $<200 \mu\text{g/g}$), med medelvärden (SD) av elastas-1 i avföring vid baslinjen och vid vecka 24 på $25,5 \mu\text{g/g}$ (27,6) respektive $253,6 \mu\text{g/g}$ (128,3), (genomsnittlig [SD] absolut förändring $228,41 \mu\text{g/g}$ [128,3]). Resultatet var konsekvent i ålderskohorterna 12 månader upp till 24 månader, 6 månader upp till 12 månader och 4 månader upp till 6 månader.

Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

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 aktivt kontrollerade 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.

Pediatriisk population

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 pediatriiska populationen för cystisk fibros (information om pediatriisk 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). Vid administrering av ivakaftor som monoterapi eller i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor ska ivakaftor 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. Geometrisk minstakvadratmedelvärden (90 % KI) för granulat i förhållande till tabletterna var 0,951 (0,839; 1,08) för $AUC_{0-\infty}$ och 0,918 (0,750; 1,12) för $C_{\max}$. Effekten av kosten på ivakaftor-

absorption är liknande för båda beredningarna, dvs. tabletter och granulat.

Distribution

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

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

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 och 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- $AUC_{0-\infty}$ (genomsnitt [$\pm$ SD] på 16 800 [6 140] ng*timme/ml) jämfört med friska försökspersoner med motsvarande demografiska uppgifter. Simuleringar avseende prediktering av exponeringen för ivakaftor vid steady state visade att om dosen minskades från 150 mg var tolfte timme till 150 mg en gång per dag, skulle vuxna med måttligt nedsatt leverfunktion få värden för $C_{\min}$ vid steady state som var jämförbara med värden som erhöles

med en dos på 150 mg var tolfte timme hos vuxna utan nedsatt leverfunktion.

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, eller en kombinationsregim med ivakaftor, tezakaftor, elexakaftor, har inte studerats. Omfattningen av ökningen av exponeringen 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 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 dock när ivakaftor administreras till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än eller lika med 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Etnicitet

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

Kön

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

Äldre

Kliniska studier på ivakaftor som monoterapi inbegrep inte tillräckligt anal patienter över 65 års ålder för att fastställa huruvida de farmakokinetiska parametrarna motsvarar eller inte motsvarar de som gäller för 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 10.

Tabell 10. Medelexponering (SD) för ivakaftor efter åldersgrupp

Åldersgrupp	Dos	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
4 månader upp till 6 månader (≥ 5 kg)	25 mg var 12:e timme	371 (183)	6480 (2520)
6 månader upp till 12 månader	25 mg var 12:e timme	336	5410

Åldersgrupp	Dos	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
(5 kg till < 7 kg)#			
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)

Åldersgrupp	Dos	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
# 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 11.

Tabell 11. 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 (2 år upp till 6 år; 10 kg till < 14 kg) (n = 16)	ivakaftor 60 mg en gång på morgonen/tezakaftor	11 900 (3 860)
	40 mg en gång dagligen/elexakaftor	
	80 mg en gång dagligen och ivakaftor	
	59,5 mg en gång på kvällen	
Barn (2 år upp till 6 år; ≥ 14 kg) (n = 59)	ivakaftor 75 mg en gång var 12:e timme /tezakaftor 50 mg en gång	13 000 (6 110)

	dagligen/elexakaftor 100 mg en gång dagligen ivakaftor 75 mg var 12:e timme/tezakaftor	
Barn (6 år upp till 12 år; < 30 kg) (n = 36)	50 mg en gång dagligen/elexakaftor 100 mg en gång dagligen ivakaftor 150 mg var 12:e timme/tezakaftor	9 780 (4 500)
Barn (6 år upp till 12 år; ≥ 30 kg) (n = 30)	100 mg en gång dagligen/elexakaftor 200 mg en gång dagligen ivakaftor 150 mg var 12:e timme/tezakaftor	17 500 (4 970)
Ungdomar (12 år upp till 18 år) (n = 69)	100 mg en gång dagligen/elexakaftor 200 mg en gång dagligen ivakaftor 150 mg var 12:e timme/tezakaftor	10 600 (3 350)
Vuxna (18 år och äldre) (n = 186)	100 mg en gång dagligen/elexakaftor 200 mg en gång dagligen	12100 (4170)

SD: Standardavvikelse; AUCss: area under koncentrations- jämfört med tidskurva vid steady-state.

Prekliniska uppgifter

Gångse 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 råtthonor 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 25 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 25 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 36,6 mg laktosmonohydrat.

Kalydeco 50 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 50 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 73,2 mg laktosmonohydrat.

Kalydeco 59,5 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 59,5 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 87,3 mg laktosmonohydrat.

Kalydeco 75 mg granulat i dospåse

Varje dospåse innehåller 75 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller 109,8 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Kroskarmellosnatrium

Hypromellosacetatsuccinat

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Mannitol

Suckralos

Natriumlaurylsulfat (E487)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Granulat i dospåse (granulat).

Vita till benvita granulat med cirka 2 mm diameter.

Förpackningsinformation

Granulat i dospåse 25 mg Vita till benvita granulat med cirka 2 mm diameter

56 dospåsar dospåse, 120952:-, F

Granulat i dospåse 50 mg Vita till benvita granulat med cirka 2 mm diameter

56 dospåsar dospåse, 120952:-, F

Granulat i dospåse 59,5 mg Vita till benvita granulat med cirka 2 mm diameter

28 dospåsar dospåse, 61126:-, F

Granulat i dospåse 75 mg Vita till benvita granulat med cirka 2 mm diameter

28 dospåsar dospåse, 61126:-, F

56 dospåsar dospåse, 120952:-, F