

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fidasercot 75 mg filmdragerade tabletter
Fidasercot 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fidasercot 75 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 75 mg ivakaftor.

Fidasercot 150 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ivakaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Fidasercot 75 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 55 mg laktos (som laktosmonohydrat).

Fidasercot 150 mg filmdragerade tabletter
Varje filmdragerad tablett innehåller 109 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Fidasercot 75 mg filmdragerade tabletter

Ljusblå, kapselformade filmdragerade tabletter, präglade med ”75” på ena sidan och släta på andra sidan (cirka 12,7 mm × 6,8 mm).

Fidasercot 150 mg filmdragerade tabletter

Ljusblå, kapselformade filmdragerade tabletter med brytskåra på ena sidan och släta på den andra sidan (cirka 16,5 mm × 8,5 mm).
Tabletten kan delas i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska 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 4.4 och 5.1).
- 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 mutation i *CFTR*-genen som inte är av klass I (se avsnitt 4.2 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Fidasercot 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 4.1). Den fas av poly-T-varianten som identifieras med *R117H*-mutationen ska bestämmas i enlighet med lokala kliniska rekommendationer.

Fidasercot i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Antalet patienter med mutationer som inte listas i tabell 6 och som kan svara på ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (IVA/TEZ/ELX) är begränsat. I dessa fall kan ivakaftor (IVA) i kombination med IVA/TEZ/ELX övervägas när läkaren bedömer att den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna samt under noggrann medicinsk övervakning. Detta utesluter patienter med två klass I-mutationer (mutationer som är kända för att inte producera *CFTR*-protein), eftersom de inte förväntas svara på modulatorbehandling (se avsnitt 4.1, 4.4 och 5.1).

Dosering

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

Tabell 1: Doseringsrekommendationer

Ålder/vikt	Morgondos	Kvällsdos
Ivakaftor som monoterapi		
6 år och äldre, ≥ 25 kg	En tablett ivakaftor 150 mg eller två tabletter ivakaftor 75 mg	En tablett ivakaftor 150 mg eller två tabletter ivakaftor 75 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 kvällsdosen ska tas med cirka 12 timmars mellanrum tillsammans med mat som innehåller fett (se Administreringssätt).

Glömd dos

Om 6 timmar eller mindre har passerat sedan den glömda morgon- eller kvällsdosen, 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 Fidasercot 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 4.4 och 4.5).

Tabell 2: Doseringsrekommendationer för samtidig användning med måttliga eller starka CYP3A-hämmare

Ålder/vikt	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare
Ivakaftor som monoterapi		
6 år och äldre, ≥ 25 kg	En morgontablett ivakaftor 150 mg eller två morgontabletter ivakaftor 75 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En morgontablett ivakaftor 150 mg eller två morgontabletter ivakaftor 75 mg två gånger per vecka, med cirka 3–4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos av ivakaftor.
Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor		
6 år till < 12 år, < 30 kg	Alternera varje dag: - en morgontablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 75 mg påföljande dag Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En morgontablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 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: - en morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg på den första dagen - en morgontablett ivakaftor 150 mg påföljande dag Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg två gånger per vecka, med cirka 3–4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos 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 Ingen kvällsdos av ivakaftor.	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg två gånger per vecka, med cirka 3–4 dagars mellanrum. 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.

Ålder/vikt	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare
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 dagmorgon 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 5.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs 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 tabell 3 (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

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

Ålder/vikt	Måttlig (Child-Pugh klass B)	Svår (Child-Pugh klass C)
Ivakaftor som monoterapi		
6 år och äldre, ≥ 25 kg	En morgontablett ivakaftor 150 mg eller två morgontabletter ivakaftor 75 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos av ivakaftor.	Användning rekommenderas inte , såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Vid användning ska en morgontablett ivakaftor 150 mg eller två morgontabletter ivakaftor 75 mg tas varannan dag eller mindre frekvent i enlighet med kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos av ivakaftor.

Ålder/vikt	Måttlig (Child-Pugh klass B)	Svår (Child-Pugh klass C)
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 , såvida 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 , såvida 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 , såvida 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.
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 kvällsdos av ivakaftor.	Ska inte användas.

Ålder/vikt	Måttlig (Child-Pugh klass B)	Svår (Child-Pugh klass C)
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	Användning rekommenderas inte , såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Om det används ska dosen justeras enligt	Ska inte användas.
Ålder/vikt	Måttlig (Child-Pugh klass B)	Svår (Child-Pugh klass C)
	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.	
12 år och äldre	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.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ivakaftor som monoterapi har inte fastställts för barn under 1 månad, eller hos barn under 6 månader som är för tidigt födda (mindre än 37 veckors gestationsålder), varken 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 4.8, 5.1 och 5.2.

Administreringssätt

För oral användning.

Ivakaftor tabletter ska tas tillsammans med mat som innehåller fett.

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

Fidasercot 75 mg filmdragerade tabletter

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.

Fidasercot 150 mg filmdragerade tabletter

Tabletten kan delas i lika stora doser.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Endast CF-patienter som hade en *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*-, *S549R*-regleringsmutation (klass III), *G970R*- eller *R117H*-mutation i minst en allel av *CFTR*-genen inkluderades i studie 770-102, 770-103, 770-111 och 770-110 (se avsnitt 5.1).

I studie 770-111 inkluderades fyra patienter med *G970R*-mutationen. Hos tre av fyra patienter var förändringen i svettkloridtestet <5 mmol/l och denna grupp visade inte någon kliniskt relevant förbättring av FEV₁ efter 8 veckors behandling. Klinisk effekt hos patienter med *G970R*-mutationen i *CFTR*-genen kunde inte fastställas (se avsnitt 5.1).

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

Mindre bevis på en positiv effekt av ivakaftor har visats i studie 770-110 för patienter med en *R117H-7T*-mutation i samband med mindre svår sjukdom (se avsnitt 5.1).

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 4.1.

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 4.2, 4.8 och 5.2).

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 4.2, 4.8 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Användning av ivakaftor, antingen som monoterapi eller i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor, rekommenderas inte till patienter i åldern 6 år och äldre med svårt nedsatt leverfunktion såvida inte nyttan väntas uppväga riskerna. Dessa patienter ska inte behandlas med ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor (se tabell 3 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.8 och 5.2).

För patienter i åldern 6 år och äldre 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 4.2 och avsnitt 4.8 och 5.2).

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 4.2 och 5.2).

Mutationer som sannolikt inte svarar på modulatorbehandling

Patienter med en genotyp bestående av två *CFTR*-mutationer som är kända för att inte producera *CFTR*-protein (det vill säga två klass I-mutationer) förväntas inte svarar på *CFTR*-modulatorbehandling.

Kliniska studier som jämför ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor

Ingen klinisk studie har utförts för att direkt jämföra ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor med tezakaftor/ivakaftor eller ivakaftor hos patienter som inte har *F508del*-varianter.

Patienter efter organtransplantation

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

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 4.8).

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 4.5).

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 4.2 och avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

Fall av icke medfödda linsgrumlingar/katarakter utan påverkan på synen har rapporterats hos pediatrika 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 pediatrika patienter som påbörjar behandling med ivakaftor (se avsnitt 5.3).

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 tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ivakaftor är ett substrat för CYP3A4 och CYP3A5. Det är en svag hämmare av CYP3A och P-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 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 4.4).

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 4.2 och

avsnitt 4.4).

Samtidig administrering med flukonazol, en måttlig hämmare av CYP3A, ökade ivakaftor-exponeringen 3-faldigt och ökade M1-exponeringen i mindre utsträckning än ivakaftor-exponeringen.

En reduktion av ivakaftor-dosen rekommenderas för patienter som samtidigt tar måttliga CYP3A-hämmare, t.ex. flukonazol, erytromycin och verapamil (se tabell 2 i avsnitt 4.2 och avsnitt 4.4).

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

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.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Begränsade data visar att ivakaftor utsöndras i bröstmjölken. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan därför inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med 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 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter i åldern 6 år och äldre som fick ivakaftor 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 år 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 4.4).

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
	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 upphostningar	mycket vanliga
	Förhöjt kreatinfosfokinase [†]	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) 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 770-102 och 770-103 av ivakaftor som monoterapi på patienter i åldern 6 år och äldre var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 × 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 × ULN. Inga ivakaftor-behandlade patienter fick någon transaminasförhöjning > 3 × ULN i samband med förhöjt totalt bilirubin > 1,5 × ULN. Hos ivakaftor-behandlade patienter avtog de flesta transaminasförhöjningarna upp till 5 × ULN utan något behandlingsavbrott. Ivakaftor-dosering avbröts för de flesta patienterna med transaminasförhöjningar > 5 × ULN. I samtliga fall där dosering avbröts på grund av förhöjda transaminaser och därefter återupptogs kunde ivakaftor-doseringen återupptas med framgång (se avsnitt 4.4).

Under placebokontrollerade studier i fas 3 (upp till 24 veckor) på tezakaftor/ivakaftor var förekomsten av maximala transaminaser (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 × 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 × ULN förknippad med förhöjt totalt bilirubin > 2 × 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 4.4).

Händelser med hudutslag

I studie 445-102 var förekomsten av händelser med hudutslag (t.ex. hudutslag, kliande hudutslag) 10,9 % hos patienter som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor och 6,5 % hos patienter som behandlades med placebo. Händelserna med hudutslag var vanligen lindriga till måttliga i svårighetsgrad. Förekomsten av hudutslag per kön var 5,8 % hos män och 16,3 % hos kvinnor för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter. För placebobehandlade patienter var förekomsten hos män 4,8 % och 8,3 % hos kvinnor. För patienter som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor var förekomsten av hudutslag 20,5 % hos kvinnor som tog hormonella preventivmedel och 13,6 % hos kvinnor som inte tog hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.4).

Förhöjt kreatinfosfokinas

I studie 445-102 var förekomsten av maximalt kreatinfosfokinas > 5 x ULN 10,4 % hos ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter och 5,0 % hos placebobehandlade patienter. De observerade förhöjningarna av kreatinfosfokinas var vanligen övergående och asymtomatiska och

många föregicks av motion. Inga ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter avbröt behandlingen på grund av ökat kreatinfosfokinas.

Förhöjt blodtryck

I studie 445-102 var den maximala ökningen från baslinjen i genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck 3,5 mmHg respektive 1,9 mmHg hos ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter (baslinjevärden: 113 mmHg systoliskt och 69 mmHg diastoliskt), och 0,9 mmHg respektive 0,5 mmHg hos placebobehandlade patienter (baslinjevärden: 114 mmHg systoliskt och 70 mmHg diastoliskt).

Andelen patienter som hade systoliskt blodtryck > 140 mmHg eller diastoliskt blodtryck > 90 mmHg vid minst två tillfällen var 5,0 % respektive 3,0 % hos ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-behandlade patienter jämfört med 3,5 % respektive 3,5 % hos placebobehandlade patienter.

Pediatrik population

Ivakaftor som monoterapi

Säkerhetsdata för ivakaftor som monoterapi i 24 veckor utvärderades hos 43 patienter i åldern 1 månad upp till 24 månader (7 av dem var under 4 månader), 34 patienter i åldern 2 år upp till 6 år, 61 patienter i åldern 6 år upp till 12 år och 94 patienter i åldern 12 år 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 770-103, 770-111 och 770-110 (patienter i åldern 6 upp till 12 år), studie 770-108 (patienter i åldern 2 år upp till 6 år) och studie 770-124 (patienter i åldern 1 månad 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 4.4). Fall som tydde på återkommande reaktioner observerades.

I studie 770-108 avbröts ivakaftor permanent hos en patient. I studie 770-124, i kohorten av patienter i åldern 1 månad upp till 4 månader, hade en 1 månad gammal patient (14,3 %) transaminasvärden på ALAT > 8 × ULN och ASAT > 3 till ≤ 5 × ULN, vilket ledde till att ivakaftorbehandlingen avbröts (se avsnitt 4.4 för behandling av förhöjda transaminaser).

Tabell 5: Transaminasförhöjningar hos patienter i åldern 1 månad upp till 12 år som behandlades med ivakaftor som monoterapi

Åldersgrupp	n	% av patienterna > 3 × ULN	% av patienterna > 5 × ULN	% av patienterna > 8 × 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)
1 upp till 12 månader	24	8,3 % (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Ivakaftor i en kombinationsregim med tezakaftor/ivakaftor

Säkerheten för tezakaftor/ivakaftor i kombination med ivakaftor utvärderades hos 124 patienter i

åldern 6 år upp till 12 år. Dosen tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg och ivakaftor 150 mg har inte undersökts i kliniska studier hos barn i åldern 6 år upp till 12 år som väger 30 till < 40 kg. Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande mellan barn och ungdomar och är också överensstämmande med vuxna patienter.

I den 24 veckor långa, öppna fas 3-studien på patienter i åldern 6 år upp till 12 år (studie 661-113 del B, n = 70) var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och > 3 × ULN 1,4 %, 4,3 % respektive 10,0 %. Ingen patient som behandlades med tezakaftor/ivakaftor fick en transaminashöjning > 3 × ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin > 2 × ULN, eller avbröt behandlingen med tezakaftor/ivakaftor på grund av förhöjda transaminaser. En patient avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser och återupptog därefter behandlingen med tezakaftor/ivakaftor med framgång (se avsnitt 4.4 för hantering av förhöjda transaminaser).

Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Säkerhetsdata för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor i kombination med ivakaftor i studierna 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 och 445-124 utvärderades hos 272 patienter i åldern 2 år upp till 18 år. Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande mellan pediatrika och vuxna patienter.

I studie 445-106 på patienter i åldern 6 år upp till 12 år var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och > 3 × ULN 0,0 %, 1,5 % respektive 10,6 %. Ingen patient som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor fick en transaminashöjning > 3 × ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin > 2 × ULN, eller avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4).

I studie 445-111 på patienter i åldern 2 år upp till 6 år var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 och > 3 × ULN 1,3 %, 2,7 % respektive 8,0 %. Ingen patient som behandlades med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor fick en transaminashöjning > 3 × ULN associerat med förhöjt totalt bilirubin > 2 × ULN, eller avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser (se avsnitt 4.4).

Hudutslag

I studie 445-111 på patienter i åldern 2 år upp till 6 år fick 15 (20,0 %) försökspersoner minst 1 händelse med hudutslag, varav 4 (9,8 %) var kvinnor och 11 (32,4 %) var män.

Linsgrumling

En patient fick linsgrumling som biverkning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Ivakaftor som monoterapi

Ivakaftor är en förstärkare av CFTR-proteinet, dvs. ivakaftor *in vitro* ökar CFTR-kanalregleringen för att förbättra kloridtransporten vid specificerade regleringsmutationer (såsom anges i avsnitt 4.1) med minskad sannolikhet för öppen kanal jämfört med normalt CFTR. Ivakaftor ökade också sannolikheten för öppen kanal hos *R117H-CFTR*, som både har låg sannolikhet för öppen kanal (grind) och minskad strömamplitud (konduktans) i kanalen. *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 770-111 (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.

Ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor

Elexakaftor och tezakaftor är CFTR-korrigerare som binder till olika platser på CFTR-proteinet och har en additiv effekt genom att underlätta de cellulära processerna och transporterna av CFTR för att öka mängden CFTR-protein som överförs till cellytan jämfört med varje molekyel var för sig. När ivakaftor administreras i kombination med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor är den kombinerade effekten ökad mängd och funktion av CFTR vid cellytan. Detta leder till ökad CFTR-aktivitet uppmätt som CFTR-medierad kloridtransport.

CFTR-kloridtransportanalys i FRT-celler (Fischer Rat Thyroid) som uttrycker mutant CFTR

Kloridtransportresponsen hos mutant CFTR-protein på ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor fastställdes i elektrofysiologiska studier i Ussing-kammare med användning av en panel av FRT-celler transfekterade med individuella CFTR-mutationer. Ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor ökade kloridtransporten i FRT-celler som uttrycker vissa specifika CFTR-mutationer.

Tröskelvärdet för CFTR-kloridtransportresponsen *in vitro* bestämdes som en nettoökning på minst 10 % av det normala över baslinjen, eftersom det är prediktivt för, eller rimligen förväntas förutsätta kliniskt svar. För enskilda mutationer är omfattningen av nettoförändringen över baslinjen för CFTR-medierad kloridtransport *in vitro* inte korrelerad med omfattningen av det kliniska svaret.

Vid CF kommer förekomsten av en CFTR-mutation som svarar på ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor baserat på *in vitro*-data i FRT-celler sannolikt att leda till kliniskt svar.

I tabell 6 listas CFTR-mutationer som svarar på ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor. Förekomsten av CFTR-mutationer som listas i denna tabell ska inte användas istället för en diagnos på cystisk fibros eller som enda faktor för förskrivningsändamål.

Tabell 6: CFTR-mutationer som identifierats att svara på ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor baserat på kliniska data och/eller *in vitro*-data

293A→G	E217G	H620Q	N900K	S50P
314del9	E264V	H939R	N1088D	S108F

546insCTA	E282D	H939R;H949L [‡]	N1195T	S158N
548insTAC	E292K	H954P	N1303I	S182R
711+3A→G*	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
1140-1151dup	E403D	H1079P	P5L [†]	S341P
1336K	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G* [†]	E1433K	I336L	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I444S	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I497S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I502T	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I506L	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506V	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V;D1168G [‡]	Q98R	S912L;G1244V [‡]
3849+10kbC→T* [†]	F433L	I521S	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N [‡]	I530N	Q179K	S945L* [†]
3978G→C	F508del*	I556V	Q237E	S955P
	F508del;R1438W [‡]	I586V	Q237H	S977F

A46D	F575Y	I601F	Q237P	S977F;R1438W [‡]
A62P	F587I	I618N	Q359K;T360K [‡]	S1045Y
A107G	F587L	I618T	Q359R	S1118F
A120T	F693L(TTG)	I980K	Q372H	S1159F
A141D	F932S	I1023R	Q493L	S1159P
A155P	F1016S	I1139V	Q493R	S1188L
A234D	F1052V	I1203V	Q552P	S1251N
A234V	F1074L	I1234L	Q1012P	S1255P
A238V	F1078S	I1234V	Q1209P	T338I
A309D	F1099L	I1269N	Q1291H	T351I
A349V	F1107L	I1366N	Q1291R	T351S
A357T	G27E	I1366T	Q1313K	T351S;R851L [‡]
A455E ^{††}	G27R	K162E	Q1352H	T388M
A455V	G126D	K464E	R31L	T465I
A457T	G178E	K464N	R74Q	T501A
A462P	G178R	K522E	R74Q;R297Q [‡]	T582S
A534E	G194R	K522Q	R74Q;V201M;D1270N [‡]	T908N
A554E	G194V	K951E	R74W	T990I
A566D	G213E	K1060T	R74W;D1270N [‡]	T1036N [*]
A872E	G213E;R668C [‡]	L15P	R74W;R1070W;D1270N [‡]	T1057R
A1006E	G213V	L15P;L1253F [‡]	R74W;S945L [‡]	T1086A
A1025D	G226R	L32P	R74W;V201M [‡]	T1086I
A1067P	G239R	L88S	R74W;V201M;D1270N [‡]	T1246I
A1067T	G253R	L102R;F1016S [‡]	R74W;V201M;L997F [‡]	T1299I
A1067V	G314E	L137P	R75L	T1299K
A1081V	G314R	L159S	R75Q;L1065P [‡]	V11I
A1087P	G424S	L165S	R75Q;N1088D [‡]	V93D
A1319E	G437D	L167R	R75Q;S549N [‡]	V201M
A1374D	G461R	L206W ^{††}	R117C [†]	V232A
A1466S	G461V	L210P	R117C;G576A;R668C [‡]	V232D
C225R	G463V	L293P	R117G	V317A
C491R	G480C	L327P	R117H [*]	V322M
C590Y	G480D	L333F	R117L	V392G
C866Y	G480S	L333H	R117L;L997F [‡]	V456A
c.1367_1369dupTTG	G500D	L346P	R117P	V456F
D58H	G545R	L441P	R248K	V520I
	G551A	L453S		V562I;A1006E [‡]
D58V	G551D [*]	L467F	R258G	V562L
D110E	G551R	L558F	R297Q	V591A
D110H	G551S	L619S	R334L	V603F
D110N	G576A;R668C [‡]	L633P	R334Q	V920L
D192G	G576A;S1359Y [‡]	L636P	R334W	V920M
D192N	G622D	L927P	R347H [*]	V1008D
D373N	G622V	L967F;L1096R [‡]	R347L	V1010D
D426N	G628A	L973F	R347P	V1153E
D443Y	G628R	L1011S	R352Q	V1240G
D443Y;G576A;R668C [‡]	G85E ^{††}	L1065R	R352W	V1293G
D529G	G930E	L1077P ^{††}	R516S	V1293I
D565G	G970D	L1227S	R553Q	V1415F
D567N	G970S	L1324P	R555G	W202C
D579G	G970V	L1335P	R600S	W361R
D614G	G1047D	L1388P	R709Q	W496R
D651H	G1047R	L1480P	R751L	W1098C
D651N	G1061R	M150K	R792G	W1282G
D806G	G1069R	M150R	R792Q	W1282R
D924N	G1123R	M152L	R810G	Y89C
D979A	G1173S	M152V	R851L	Y109H
D979V	G1237V	M265R	R933G	Y109N
D985H	G1244E	M348K	R1048G	Y122C
D985Y	G1244R	M394L	R1066C	Y161C
D993A	G1247R	M469V	R1066G	Y161D
D993G	G1249E	M498I	R1066H ^{††}	Y161S
D993Y	G1249R	M952I	R1070P	Y301C

D1152A	G1265V	M952T	R1070Q	Y563N
D1152H**†	G1298V	M961L	R1070W	Y913S
D1270N*	G1349D	M1101K**†	R1162Q	Y919C
D1270Y	G149R;G576A;R668C‡	M1137R	R1239S	Y1014C
D1312G	H139L	M1137V	R1283G	Y1032C
D1377H	H139R	M1210K	R1283M	Y1032N
D1445N	H146R	N186K	R1283S	Y1073C
E56K	H199Q	N187K	R1438W	Y1092H
E60K	H199Y	N396Y	S13F	Y1381H
E92K	H609L	N418S	S13P	
E116K	H620P		S18I	
E116Q			S18N	
E193K				

Det finns personer med CF som har två sällsynta *CFTR*-mutationer som inte är *F508del* vilka inte anges i tabell 6. Förutsatt att de inte har två klass I-mutationer (mutationer som är kända för att inte producera *CFTR*-protein) (se avsnitt 4.1) kan de svara på behandling. I dessa fall kan ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor övervägas när läkaren bedömer att den potentiella nyttan överväger de potentiella riskerna samt under noggrann medicinsk övervakning.

Den individuella diagnosen på CF ska baseras på diagnostiska riktlinjer och klinisk bedömning eftersom det finns stora variationer i fenotypen hos patienter med samma genotyp.

* Mutationer som stöds av kliniska data.

† Mutationer som stöds av data från praktisk klinisk verksamhet hos ≥ 5 patienter.

‡ Komplexa/sammansatta mutationer där en enda allel i *CFTR*-genen har flera mutationer; dessa finns oberoende av förekomst av mutationer på den andra allelen.

Ej annoterade mutationer inkluderas baserat på FRT-analysen, där ett positivt svar är en indikation på kliniskt svar.

Farmakodynamisk effekt

Ivakaftor som monoterapi

I studie 770-102 och 770-103 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 770-111, del 1 på patienter som hade en icke-*G551D*-mutation i *CFTR*-genen ledde behandling med ivakaftor till en snabb (15 dagar) och avsevärd genomsnittlig förändring från utgångsvärdet för svettklorid på -49 mmol/l (95 % KI: -57 ; -41) efter 8 veckors behandling. Hos patienter med *G970R-CFTR*-mutationen var medelvärde (SD) för absolut förändring av svettklorid vid vecka 8 $-6,25$ (6,55) mmol/l. Liknande resultat som i del 1 sågs i del 2 av studien. Vid uppföljningsbesöket vid 4 veckor (4 veckor efter att behandlingen med ivakaftor avslutats) tenderade de genomsnittliga svettkloridvärdena för varje grupp att nå nivåerna före behandling.

I studie 770-110 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

I studie 661-106 (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: $-11,4$, $-8,8$).

I studie 661-108 (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 i kombination med ivakaftor och placebo, och $-4,5$ mmol/l (95 % KI: $-6,7$, $-2,3$) mellan ivakaftor och placebo.

I studie 661-115 (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 inom behandlingen i svettklorid 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

I studie 445-102 (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).

I studie 445-103 (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).

I studie 445-104 (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 eller gruppen med tezakaftor/ivakaftor i kombination med ivakaftor) för genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen till och med vecka 8 -23,1 mmol/l (95 % KI: -26,1, -20,1).

I studie 445-106 (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 (n = 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.

I studie 445-116 (patienter i åldern 6 år till yngre än 12 år som var heterozygota för *F508del*-mutationen och en minimal funktionsmutation) var den genomsnittliga behandlingsskillnaden enligt LS för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor i kombination med ivakaftorgruppen jämfört med placebo för den absoluta förändringen i svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 var -51,2 mmol/l (95 % KI: -55,3; -47,1).

I studie 445-124 (patienter i åldern 6 år och äldre med en kvalificerande ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-responsiv *CFTR*-mutation som inte var *F508del*, var den genomsnittliga absoluta förändringen av svettklorid från baslinjen till och med vecka 24 jämfört med placebo -28,3 mmol/l (95 % KI: -32,1; -24,5 mmol/l; $P < 0,0001$).

Klinisk effekt och säkerhet

Ivakaftor som monoterapi

Studie 770-102 och 770-103: 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 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 770-102 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 placebogrupperna 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 770-103 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 placebogrupperna 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 770-102 och 12,5 procentenheter (6,6; 18,3) i studie 770-103. 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 770-102 och 15,8 % (8,4; 23,2) i studie 770-103. 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 placebogrupperna i studie 770-102, och 0,30 liter i ivakaftor-gruppen och 0,07 liter i placebogrupperna i studie 770-103. 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 770-102 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 770-103 var 6,9 procentenheter (-3,8; 17,6).

Resultaten för de kliniskt relevanta sekundära effektmåttens visas i tabell 7.

Tabell 7: Effekt av ivakaftor på andra effektmått i studie 770-102 och 770-103

Effektmått	Studie 770--102		Studie 770-103	
	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	0,0001	2,8	0,0002

	(1,3; 4,1)		(1,3; 4,2)	
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

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 770-102 sammanställdes från CFQ-R för vuxna/ungdomar och CFQ-R för barn i åldern 12 till 13 år. Data för studie 770-103 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 770-111: studie på patienter med CF med icke-G551D-mutationer

Studie 770-111 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 hyperton koksaltlösning. I del 2 fick alla patienter ivakaftor såsom anges i del 1 i ytterligare 16 veckor. Durationen av kontinuerlig ivakaftor-behandling var 24 veckor för patienter som randomiserades till del 1 med behandlingssekvensen placebo/ivakaftor och 16 veckor för patienter som randomiserades till del 1 med behandlingssekvensen ivakaftor/placebo.

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

I del 1 av studie 770-111 var genomsnittlig procentuell predikterad FEV₁ vid studiestart hos placebobehandlade patienter 79,3 %, medan detta värde var 76,4 % hos ivakaftor-behandlade patienter. Det genomsnittliga totala värdet efter studiestart var 76,0 % respektive 83,7 %. Den genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 8 av procentuell predikterad FEV₁ (primärt effektmått) var 7,5 % under ivakaftor-perioden och –3,2 % under placeboperioden. Den observerade behandlingsdifferensen (95 % KI) mellan ivakaftor och placebo var 10,7 % (7,3; 14,1) (*P* < 0,0001).

Effekten av ivakaftor hos den totala populationen i studie 770-111 (inklusive de sekundära effektmått 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 FEV₁ vid vecka 8) visas i tabell 8. Baserat på kliniska (procentuell predikterad FEV₁) och farmakodynamiska (svettklorid) svar på ivakaftor kunde effekt hos patienter med *G970R*-mutationen inte fastställas.

Tabell 8: 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
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 770-111 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 770-104: studie på CF-patienter med F508del-mutationen i CFTR-genen

Studie 770-104 (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 placebogruppen. 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 770-105: öppen förlängningsstudie

I studie 770-105 fick patienter som fullföljde behandling med placebo i studie 770-102 och 770-103 byta till ivakaftor, medan patienter med ivakaftor fortsatte att få det i minst 96 veckor, dvs.

behandlingslängden 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 770-102 överfördes till studie 770-105: 67 i placebo/ivakaftor-gruppen och 77 i ivakaftor/ivakaftor-gruppen. Fyrtioåtta (48) patienter från studie 770-103 överfördes till studie 770-105: 22 i placebo/ivakaftor-gruppen och 26 i ivakaftor/ivakaftor-gruppen.

Tabell 9 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 770-105, medan för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen är värdet vid studiestart detsamma som i studie 770-102 och 770-103.

Tabell 9: Effekt av ivakaftor på procentuell predikterad FEV₁ i studie 770-105

Ursprunglig studie och behandlingsgrupp	Duration av ivakaftor- behandling (veckor)	Absolut förändring från utgångsvärdet av procentuell predikterad FEV ₁ (procentenheter)	
		n	Medelvärde (SD)
Studie 770-102			
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 770-103			
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 770-105 för patienter i ivakaftor/ivakaftor-gruppen (n=72) som överfördes från studie 770-102 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 770-103 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 770-105 (vecka 48 till och med vecka 144).

För patienter i placebo/ivakaftor-gruppen från studie 770-102 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 770-105 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 770-102 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 770-105 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 770-103 var antalet händelser generellt lågt.

Studie 770-110: studie av patienter med CF med en R117H-mutation i CFTR-genen

Studie 770-110 utvärderade 69 patienter i åldern 6 år eller äldre, 53 (76,8 %) patienter hade F508del-mutationen i den andra allelen. Den bekräftade R117H-poly-T-varianten var 5T hos 38 patienter och 7T hos 16 patienter. Vid studiestart var den genomsnittliga predikterade FEV₁ 73 % (spridning: 32,5 % till 105,5 %) och den genomsnittliga åldern var 31 år (spridning: 6 till 68 år). Den

genomsnittliga absoluta förändringen från studiestart till och med vecka 24 av procentuell predikterad FEV₁ (primärt effektmått) var 2,57 procentenheter i ivakaftor-gruppen och 0,46 procentenheter i placebogruppen. Den uppskattade behandlingsskillnaden för ivakaftor jämfört med placebo var 2,1 procentenheter (95 % KI: -1,1; 5,4).

En förplanerad subgruppsanalys genomfördes på patienter 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 placebogruppen. 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 (studie 661-106); 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 (studie 661-108). Säkerhet och effekt på lång sikt för kombinationsregimen bedömdes även hos båda patientpopulationerna i en öppen övergångs-, långtids- och förlängningsstudie under 96 veckor (studie 661-110). Se produktresumén för tezakaftor/ivakaftor för ytterligare data.

Effekten och säkerheten för ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tabletter 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 (studie 445-102), 4 (studie 445-103) respektive 8 veckor (studie 445-104). Patienter från samtliga studier var lämpliga att ingå i öppna förlängningsstudier för långtidsuppföljning (studie 445-105 eller studie 445-110).

Effekt och säkerhet för ivakaftor i en kombinationsregim med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-tabletter hos patienter i åldern 6 år och äldre med ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor-responsiva *CFTR*-mutationer som inte var *F508del* påvisades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (n = 307) och en retrospektiv observationsstudie (CFD-016; n = 422) med kliniska resultat från praktisk klinisk verksamhet. 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 (studie 661-115) 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 (studie 661-116 del A). 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 (studie 445-106 och studie 445-116). Se produktresumén för ivakaftor/tezakaftor/elexakaftor för ytterligare data.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Efter oral administrering av en engångsdos på 150 mg till friska försökspersoner som ätit, var genomsnitt ($\pm$ SD) för AUC och $C_{\max}$ 10,60 (5,26) $\mu\text{g timme/ml}$ respektive 0,768 (0,233) $\mu\text{g/ml}$. 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.

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 indikerar att ivakaftor främst metaboliseras av CYP3A. M1 och M6 är de två främsta metaboliterna av ivakaftor hos människa. M1 har cirka en sjättedel av styrkan för ivakaftor och anses vara farmakologiskt aktiv. M6 har mindre än en femtiondedel av styrkan för ivakaftor och anses inte vara farmakologiskt aktiv.

Effekten av den 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 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$), men en cirka tvåfaldig ökning av ivakaftor- AUC_{0-g} (genomsnitt [$\pm$ SD] på 16,80 [6,14] $\mu\text{g timme/ml}$) 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 4.2.

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 modersubstans (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 4.2 och 4.4).

Etnicitet

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

Kön

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

Äldre

Kliniska studier på ivakaftor 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.

Pediatrik population

Predikterad exponering för ivakaftor baserat på observerade ivakaftor-koncentrationer i fas 2- och 3-studier som fastställts med hjälp av kompartmentanalys presenteras enligt åldersgrupp i tabell 10.

Tabell 10: Medel exponering (SD) för ivakaftor efter åldersgrupp

Åldersgrupp	Dos	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12h} (µg·h/ml)
1 månad upp till 2 månader (≥ 3 kg)*	13,4 mg var 24:e timme	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
2 månader upp till 4 månader (≥ 3 kg)*	13,4 mg var 12:e timme	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
4 månader upp till 6 månader (≥ 5 kg)*	25 mg var 12:e timme	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 månader upp till 12 månader (≥ 5 kg till < 7 kg) [‡]	25 mg var 12:e timme	0,336	5,41
6 månader upp till 12 månader (7 kg till < 14 kg)	50 mg var 12:e timme	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 månader upp till 24 månader (7 kg till < 14 kg)	50 mg var 12:e timme	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 månader upp till 24 månader (≥ 14 kg till < 25 kg)	75 mg var 12:e timme	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2–5 år (< 14 kg)	50 mg var 12:e timme	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2–5 år (≥ 14 kg till < 25 kg)	75 mg var 12:e timme	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6–11 år [§] (≥ 14 kg till < 25 kg)	75 mg var 12:e timme	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6–11 år [§] (≥ 25 kg)	150 mg var 12:e timme	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12–17 år	150 mg var 12:e timme	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Vuxna (≥ 18 år)	150 mg var 12:e timme	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Patienter i åldern 1 månad upp till 6 månader hade en gestationsålder på ≥ 37 veckor.

[†] Exponeringen hos patienter i åldern 1 månad upp till 4 månader är uppskattad baserat på simuleringar från den fysiologiskt baserade farmakokinetiska modellen som innehåller data från den givna åldersgruppen.

- ‡ 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 råttor som behandlades med ivakaftor på gestationsdag 7 till 17, hos råttungar som exponerades för ivakaftor via mjölkintag upp till postnatal dag 20, hos 7 veckor gamla råttor eller hos hundar som var 3,5 till 5 månader gamla som behandlades med ivakaftor. Det är okänt vilken potentiell relevans dessa fynd har för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Natriumlaurilsulfat
Hypromellosacetatsuccinat
Cellulosa, mikrokristallin
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Tablettdragring

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE//Aluminium blister

Fidasercot 75 mg filmdragerade tabletter

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:

- 28 filmdragerade tabletter i blister eller plånboksförpackningar

Fidasercot 150 mg filmdragerade tabletter

Följande förpackningsstorlekar är tillgängliga:

- 1 filmdragerad tablett i blister
- 28 filmdragerade tabletter i blister eller plånboksförpackningar
- 56 filmdragerade tabletter i blister eller plånboksförpackningar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PharmaPath S.A.
28is Oktovriou 1,
Agia Varvara, 123 51,
Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fidasercot 75 mg filmdragerade tabletter
67859

Fidasercot 150 mg filmdragerade tabletter
67860

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-07-02

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-02