

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ivacaftor Teva 150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg ivacaftor.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 173,6 mg laktos (som laktosmonohydrat). För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Blå, oval filmdragerad tablett (16,7 mm × 8,5 mm), märkt med "TV" på den ena sidan och "L15" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ivacaftor Teva tabletter används:

- 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).

4.2 Dosering och administreringssätt

Ivacaftor Teva 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.

Dosering

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

Tabell 1: Doseringsrekommendationer

Ålder/vikt	Morgondos	Kvällsdos
Ivacaftor som monoterapi		
6 år och äldre, ≥ 25 kg	En tablett ivacaftor 150 mg	En tablett ivacaftor 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 kvälldosen, ska patienten rekommenderas att ta den glömda dosen så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den vanliga planerade tiden. Om mer än 6 timmar har förflutit sedan den vanliga tas, ska patienten rekommenderas att vänta till nästa planerade dos.

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 en gång dagligen. Ingen kvälldos av ivakaftor.	En morgontablett av ivakaftor 150 mg två gånger per vecka, med cirka 3–4 dagars mellanrum. Ingen kvälldos av ivakaftor.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Det finns mycket begränsade data tillgängliga för äldre patienter som behandlas med ivakaftor administrerat som monoterapi. 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 en gång dagligen. Ingen kvälldos av ivakaftor.	Användning rekommenderas inte , såvida inte fördelarna förväntas överväga riskerna. Vid användning ska en morgontablett ivakaftor 150 mg tas varannan dag eller mindre frekvent i enlighet med kliniskt svar

Ålder/vikt	Måttlig (Child-Pugh klass B)	Svår (Child-Pugh klass C)
		och tolerabilitet. Ingen kvälldos av ivakaftor.

Pediatriisk 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). 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.

Ivacaftor Teva är endast tillgängligt som 150 mg filmdragerade tabletter. Det är således inte möjligt att administrera Ivacaftor Teva till pediatriiska patienter som kräver mindre än hel dos om 150 mg. I dessa fall ska andra produkter med ivakaftor, som erbjuder ett sådant alternativ, användas.

Administreringssätt

För oral användning.

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

Ivakaftor tabletter ska tas tillsammans med mat som innehåller fett.

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

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).

Effekteresultat 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 ordinerats 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 (alaninaminotransferas [ALAT] eller aspartataminotransferas [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 svara 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 vid 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).

Pediatrik 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 dos, 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 (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 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 ivakaftorexponeringen. 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 ivakaftorexponeringen 3-faldigt och ökade M1-exponeringen i mindre utsträckning än ivakaftorexponeringen. 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 midazolamexponeringen 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.

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 bröstmjolk. 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 placebobebehandlade 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	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	mycket vanliga
	Nasofaryngit	mycket vanliga
	Influensa [†]	vanliga
	Rinit	vanliga
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi [†]	vanliga
Psykiatriska tillstånd	Depression	ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	mycket vanliga
	Yrsel	mycket vanliga

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
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	Transaminasförhöjningar	mycket vanliga
	Förhöjt alaninaminotransferas [†]	mycket vanliga
	Förhöjt aspartataminotransferas [†]	vanliga
	Leverskada [^]	ingen känd frekvens
	Ökning av totalt bilirubin [^]	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	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 kreatinfosfokinas [†]	vanliga
	Förhöjt blodtryck [†]	mindre vanliga

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

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

[^] Leverskada (förhöjt ALAT, ASAT och ökning av totalt bilirubin) 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 $> 3 \times \text{ULN}$, 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 med tezakaftor/ivakaftor fick en transaminasförhöjning $> 3 \times \text{ULN}$ förknippad med förhöjt totalt bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$.

Under den placebokontrollerade studien 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 $> 5 \times \text{ULN}$ 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 $ALAT > 8 \times ULN$ och $ASAT > 3$ till $\leq 5 \times ULN$, vilket ledde till att ivakaftorbehandlingen avbröts (se avsnitt 4.4 för hantering 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 $> 3 \times ULN$	% av patienterna $> 5 \times ULN$	% av patienterna $> 8 \times ULN$
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 $> 3 \times ULN$ 1,4 %, 4,3 % respektive 10,0 %. Ingen patient som behandlades med tezakaftor/ivakaftor fick en transaminashöjning $> 3 \times ULN$ associerat med förhöjt totalt bilirubin $> 2 \times ULN$, 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 till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
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 Farmakodynamisk effekt och Klinisk effekt och säkerhet).

In vitro-svar vid "patch clamp"-experiment på en kanal där man använder membranbitar från gnegarceller 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 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] och -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.

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 hypertont 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 placebogruppen vissa läkemedel mer frekvent än i ivakaftorgruppen. 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 den genomsnittliga åldern var 26 år (spridning: 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 den genomsnittliga åldern var 9 år (spridning: 6 till 12 år); 8 (30,8 %) patienter i placebogruppen och 4 (15,4 %) patienter i ivakaftorgruppen 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 ivakaftorgruppen och 0,01 liter i placebogrupper i studie 770-102, och 0,30 liter i ivakaftorgruppen och 0,07 liter i placebogrupper 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 effektmåten visas i tabell 6.

Tabell 6: Effekt av ivakaftor på andra effektmått i studie 770-102 och 770-103

Effektmått	Studie 770-102		Studie 770-103	
	Behandlingsdifferens ^a (95 % KI)	P-värde	Behandlingsdifferens ^a (95 % KI)	P-värde
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början i CFQ-R^b respiratorisk domän (poäng)^c				
Till och med vecka 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Till och med vecka 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relativ risk för lungexacerbation				
Till och med vecka 24	0,40 ^d	0,0016	Ej relevant	Ej relevant
Till och med vecka 48	0,46 ^d	0,0012	Ej relevant	Ej relevant
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början av kroppsvikt (kg)				
Vid vecka 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
Vid vecka 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Genomsnittlig absolut förändring från studiens början av BMI (kg/m²)				
Vid vecka 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
Vid vecka 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003

Effektmått	Studie 770-102		Studie 770-103	
	Behandlingsdifferens ^a (95 % KI)	P-värde	Behandlingsdifferens ^a (95 % KI)	P-värde
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 ivakaftorbehandlade 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 ivakaftorperioden 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 effektmåten 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 7. Baserat på kliniska (procentuell predikterad FEV₁) 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 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 ivakaftorbehandling 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. behandlingens längden med ivakaftor var minst 96 veckor för patienter i placebo/ivakaftorgruppen och minst 144 veckor för patienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen.

Etthundrafyrtiofyra (144) patienter från studie 770-102 överfördes till studie 770-105: 67 i placebo/ivakaftorgruppen och 77 i ivakaftor/ivakaftorgruppen. Fyrtioåtta (48) patienter från studie 770-103 överfördes till studie 770-105: 22 i placebo/ivakaftorgruppen och 26 i ivakaftor/ivakaftorgruppen.

Tabell 8 visar resultaten för den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV₁ för båda patientgrupperna. För patienter i placebo/ivakaftorgruppen är procentuell predikterad FEV₁ vid studiestart densamma som i studie 770-105, medan för patienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen är värdet vid studiestart detsamma som i studie 770-102 och 770-103.

Tabell 8: 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 placebo-behandling.

När den genomsnittliga (SD) absoluta förändringen av procentuell predikterad FEV₁ jämförs med utgångsvärdet i studie 770-105 för patienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen (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/ivakaftorgruppen (n = 25) som överfördes från studie 770-103 var 0,6 % (9,1). Detta visar att patienter i ivakaftor/ivakaftorgruppen 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/ivakaftorgruppen 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/ivakaftorgruppen 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

I studie 770-110 utvärderades 69 patienter i åldern 6 år och 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 ivakaftorgruppen och 0,46 procentenheter i placebogruppen. Den beräknade behandlingsdifferensen 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 ivakaftorgruppen mot -0,46 procentenheter i placebogruppen. Den beräknade behandlingsdifferensen 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 på 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).

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) $\mu\text{g}\cdot\text{timme}/\text{ml}$ respektive 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. 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. Ivakaftor ska därför administreras tillsammans med mat som innehåller fett. Medianen (intervallet) för t_{max} är cirka 4,0 (3,0; 6,0) timmar när patienten har ätit.

Ivakaftor granulat (2 $\times$ 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- ∞} och 0,918 (0,750; 1,12) för C_{max}. Effekten av kosten på ivakaftor-absorption är liknande för båda beredningarna, dvs. tabletter och granulat.

Distribution

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

Metabolism

Ivakaftor har en omfattande metabolisering hos människa. *In vitro*- och *in vivo*-data indicerar att ivakaftor främst metaboliseras av CYP3A. M1 och M6 är de två främsta metaboliterna av ivakaftor hos människa.

M1 har cirka en sjättedel av styrkan för ivakaftor och anses vara farmakologiskt aktiv. M6 har mindre än en femtiondedel av styrkan för ivakaftor och anses inte vara farmakologiskt aktiv.

Effekten av den heterozygota genotypen CYP3A4*22 på exponeringen för ivakaftor är överensstämmande med effekten för samtidig administrering av en svag CYP3A4-hämmare, vilket inte är kliniskt relevant. Ingen dosjustering för ivakaftor 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- $\text{AUC}_{0-\infty}$ (genomsnitt [$\pm$ SD] på 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}$) 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.

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.

Pediatrisk 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 9.

Tabell 9: Medelexponering (SD) för ivakaftor efter åldersgrupp

Åldersgrupp	Dos	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (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)

Åldersgrupp	Dos	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12h, ss} (µg·h/ml)
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 råtthonor som behandlades med ivakaftor på gestationsdag 7 till 17, hos rättungar 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

Cellulosa, mikrokristallin (E460[i])

Laktosmonohydrat

Povidon

Poloxamer

Kroskarmellosnatrium (E468)

Natriumlaurilsulfat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)
Magnesiumstearat

Tablettens filmdragering

Polyvinylalkohol delvis hydrolyserad (E1203)
Kalciumkarbonat (E170)
Makrogol (E1521)
Talk (E553b)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PCTFE/PVC//Alu-blister i en kartong innehållande 28 eller 56 filmdragerade tabletter.

PVC/PCTFE/PVC//Alu-perforerade endosblister i en kartong innehållande 28 × 1 eller 56 × 1 filmdragerade tabletter.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

68221

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-07-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-02