

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 167,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Hellblaue ovale Filmtabletten, auf der einen Seite mit dem Aufdruck „V 150“ in schwarzer Tinte und auf der anderen Seite unbedruckt (16,5 mm x 8,4 mm in abgewandelter Tablettenform).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco-Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R* (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kalydeco-Tabletten sind außerdem angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse III) oder einer *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird. Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg
Die empfohlene Dosis Kalydeco-Tabletten beträgt 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtdosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und weniger als 6 Stunden seit dem Zeitpunkt, an dem sie üblicherweise eingenommen wird, vergangen sind, ist der Patient aufzufordern, diese Dosis so bald wie möglich nachzuholen und die nächste Dosis dann wieder zum regulär vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg einmal täglich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Auch wenn für die in Studie 6 mit Ivacaftor behandelten älteren Patienten mit *R117H-CFTR*-Mutation nur sehr wenige Daten verfügbar sind, wird eine Dosisanpassung nicht als notwendig erachtet, solange keine mäßige Einschränkung der Leberfunktion vorliegt. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Vorsicht wird geraten bei der Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.)

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von 150 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor und daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag zu beginnen. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco bei Kindern unter 2 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eine geeignete Dosis für Kinder unter 6 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg kann mit Kalydeco-Tabletten nicht erreicht werden.

Die Wirksamkeit von Kalydeco bei Patienten unter 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen ist nicht erwiesen. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1 beschrieben, aber es kann keine Empfehlung bezüglich der Dosierung ausgesprochen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Kalydeco ist zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

Auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, ist während der Behandlung mit Kalydeco zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten unzerkaut zu schlucken (d.h. die Tabletten nicht zu kauen, zu zerbrechen oder aufzulösen).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 1, 2, 5 und 6 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *G970R*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*-, *S549R*-Gating-Mutation (Klasse III) oder eine *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens aufwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Studie 5 schloss vier Patienten mit der *G970R*-Mutation ein. Bei drei von vier Patienten wurde eine Änderung im Schweißchloridtest von <5 mmol/l festgestellt, wobei diese Gruppe nach 8 Wochen Behandlung keine klinisch relevante Besserung des FEV₁ zeigte. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der *G970R*-Mutation des *CFTR*-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV₁ (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die eine *R117H*-Mutation aufweisen, wurde eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen, wobei in Studie 6 nur zwei jugendliche Patienten eingeschlossen waren (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die eine mit einer schwächer ausgeprägten Erkrankung einhergehende *R117H-7T*-Mutation aufweisen, sind weniger Belege für eine positive Wirkung von Ivacaftor verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte möglichst immer bestimmt werden, da dies bei der Indikationsstellung bei Patienten mit einer *R117H*-Mutation hilfreich sein kann (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Moderate Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. In placebokontrollierten Studien (Studie 1 und 2) war die Inzidenz von Transaminasenanstiegen (> 3 x oberer Normwert [ULN]) zwischen den Patienten in der Ivacaftor-Gruppe und der Placebo-Gruppe vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8). In der Untergruppe von Patienten mit Transaminasenanstiegen in der Vorgeschichte wurde bei Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, häufiger über ALT- oder AST-Anstiege berichtet als in der Placebo-Gruppe. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen.

Patienten, bei denen es zu Transaminasenanstiegen kommt, sind engmaschig zu überwachen, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Steigen die ALT- oder AST-Werte auf mehr als das 5-Fache des ULN, ist die Behandlung zu unterbrechen. Nach der Rückbildung des Transaminasenanstiegs sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung mit Kalydeco gegeneinander abzuwägen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken einer Überexposition überwiegt. In solchen Fällen ist für die Einleitung der Behandlung eine Dosierung von 150 mg jeden zweiten Tag zu wählen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten nach Organtransplantation wurde Ivacaftor nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen. Hinweise zu Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Katarakte

Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden und eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen.

Lactose

Kalydeco enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-gp und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9.

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (AUC) um 89 %, und die Abnahme von M1 war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung schwacher bis mäßiger CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, hochdosiertes Prednison) kann die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor reduzieren. Für Ivacaftor wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Patienten sind auf eine herabgesetzte Wirksamkeit von Ivacaftor zu überwachen, wenn Ivacaftor zusammen mit mäßigen CYP3A-Induktoren angewendet wird.

CYP3A-Inhibitoren

Ivacaftor ist ein sensitives CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (gemessen als Fläche unter der Kurve [AUC]) um das 8,5-Fache und der Hydroxymethylivacaftor (M1)-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird eine Reduktion der Kalydeco-Dosierung auf 150 mg zweimal wöchentlich empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 3-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol und Erythromycin einnehmen, wird eine Reduktion der Kalydeco-Dosierung auf 150 mg einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor mit Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor kommen. Während der Behandlung mit Kalydeco ist auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2).

Ciprofloxacin

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin mit Ivacaftor hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor. Eine Dosisanpassung von Kalydeco bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciprofloxacin ist daher nicht erforderlich.

Arzneimittel, die von Ivacaftor beeinflusst werden:

CYP3A-, P-gp- oder CYP2C9-Substrate

Ergebnisse von *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Ivacaftor und sein M1-Metabolit das Potential zur Hemmung von CYP3A und P-gp besitzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Midazolam um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensiblen P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von CYP3A und/oder P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Midazolam, Alprazolam, Diazepam oder Triazolam ist Kalydeco mit Vorsicht anzuwenden und die Patienten sind auf Benzodiazepin-bedingte Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Anwendung von Kalydeco zusammen mit Digoxin, Ciclosporin oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt. Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher werden bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin INR-Kontrollen empfohlen.

Weitere Empfehlungen

Ivacaftor wurde zusammen mit einem oralen Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivum untersucht und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Es ist nicht zu erwarten, dass Ivacaftor die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva verändert. Daher ist bei oralen Kontrazeptiva keine Dosisanpassung erforderlich.

Ivacaftor wurde zusammen mit dem CYP2D6-Substrat Desipramin untersucht. Es fand sich keine signifikante Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Desipramin. Daher ist bei CYP2D6-Substraten wie Desipramin keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Kalydeco bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Kalydeco während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor und/oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Ivacaftor in die Milch von laktierenden weiblichen Ratten ausgeschieden wird. Daher kann ein Risiko für Neugeborene/Kinder nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Kalydeco verzichtet werden soll / die Behandlung mit Kalydeco zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 mg/kg/Tag (die zu einer Exposition von ungefähr dem 8- bzw. 5-Fachen der Exposition beim Menschen bei der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Hauptmetaboliten führt), wenn die Muttertiere vor und während der Frühschwangerschaft damit behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.3). Bei Gabe von ≤ 100 mg/kg/Tag (was zu einer Exposition von ungefähr dem 6- bzw. 3-Fachen der Exposition beim Menschen bei der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Hauptmetaboliten führt) wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kalydeco hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ivacaftor kann Schwindel auslösen (siehe Abschnitt 4.8) und daher sind Patienten, bei denen es zu Schwindel kommt, anzuweisen, so lange nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten ab 6 Jahren unter Ivacaftor in den gepoolten 48-wöchigen placebokontrollierten Phase-3-Studien mit einer Inzidenz auftraten, die mindestens 3 % und bis zu 9 % höher war als im Placeboarm, waren Kopfschmerzen (23,9 %), oropharyngeale Schmerzen (22,0 %), Infektion der oberen Atemwege (22,0 %), verstopfte Nase (20,2 %), Bauchschmerzen (15,6 %), Nasopharyngitis (14,7 %), Durchfall (12,8 %), Schwindel (9,2 %), Hautausschlag (12,8 %) und Bakterien im Sputum (12,8 %). Transaminasenanstiege traten bei 12,8 % der mit Ivacaftor behandelten Patienten versus 11,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Bei Patienten zwischen 2 und weniger als 6 Jahren waren die häufigsten Nebenwirkungen verstopfte Nase (26,5 %), Infektion der oberen Atemwege (23,5 %), Transaminasenanstiege (14,7 %), Hautausschlag (11,8 %) und Bakterien im Sputum (11,8 %).

Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten gehörten Bauchschmerzen und Transaminasenanstiege (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die unter Ivacaftor im Rahmen von (placebokontrollierten und nicht kontrollierten) klinischen Studien mit einer Ivacaftor-Expositionsdauer zwischen 16 Wochen und 144 Wochen auftraten. Die Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen bei Anwendung von Ivacaftor bei Patienten ab 2 Jahren		
Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig
	Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Rhinitis	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindel	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenschmerzen	Häufig
	Beschwerden im Ohr	Häufig
	Tinnitus	Häufig
	Trommelfellhyperämie	Häufig
	Gleichgewichtsstörungen (vestibuläre Störungen)	Häufig
	Verstopfte Ohren	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Oropharyngeale Schmerzen	Sehr häufig
	Verstopfte Nase	Sehr häufig
	Verstopfte Nasennebenhöhlen	Häufig
	Rachenrötung	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Sehr häufig
	Diarrhoe	Sehr häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstiege	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Sehr häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Raumforderungen in der Brust	Häufig
	Entzündung der Brustdrüse	Gelegentlich
	Gynäkomastie	Gelegentlich
	Affektion der Brustwarzen	Gelegentlich
	Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich
Untersuchungen	Bakterien im Sputum	Sehr häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Transaminasenanstiege

Während der 48-wöchigen placebokontrollierten Studien 1 und 2 bei Patienten ab 6 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von > 8 , > 5 oder > 3 x ULN bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 3,7 %, 3,7 % bzw. 8,3 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,0 %, 1,9 % bzw. 8,7 %. Zwei Patienten, je einer unter Placebo und Ivacaftor, setzten die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen, jeweils auf > 8 x ULN, dauerhaft ab. Bei keinem der mit Ivacaftor behandelten Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg auf > 3 x ULN zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf $> 1,5$ x ULN. Bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten bildeten sich die meisten Transaminasenanstiege auf bis zu 5 x ULN ohne Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. Bei den meisten Patienten mit Transaminasenanstiegen auf > 5 x ULN wurde die Ivacaftor-Gabe unterbrochen. In allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines

Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und anschließend wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe erfolgreich wieder fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten wurden bei 34 Patienten im Alter zwischen 2 und weniger als 6 Jahren, 61 Patienten im Alter zwischen 6 und weniger als 12 Jahren und 94 Patienten im Alter zwischen 12 und weniger als 18 Jahren untersucht.

Die Sicherheitsprofile in den verschiedenen Altersgruppen von Kindern und Jugendlichen decken sich im Allgemeinen und stimmen auch mit dem bei erwachsenen Patienten überein.

In der 24-wöchigen offenen klinischen Studie der Phase 3 bei 34 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren (Studie 7) lag die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) >3 x ULN bei den Patienten bei 14,7 % (5/34). Alle 5 Patienten hatten ALT- oder AST-Höchstspiegel von >8 x ULN, die nach Unterbrechung der Behandlung mit Ivacaftor-Granulat wieder zum Ausgangsniveau zurückkehrten. Bei einem Patienten wurde Ivacaftor dauerhaft abgesetzt. Bei Kindern zwischen 6 bis unter 12 Jahren betrug die Inzidenz von Patienten mit Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) auf > 3 x ULN bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 15,0 % (6/40) und bei den Patienten, die Placebo erhielten, 14,6 % (6/41). Bei einem einzigen mit Ivacaftor behandelten Patienten (2,5 %) dieser Altersgruppe kam es zu einem ALT- und AST-Anstieg auf > 8 x ULN. Die maximalen Leberwertanstiege (ALT oder AST) fielen bei Kindern und Jugendlichen generell höher aus als bei älteren Patienten. In fast allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und später wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe wieder erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Fälle mit positiver Rechallenge (Wiederauftreten des Transaminasenanstiegs nach Reexposition) wurden beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Ivacaftor steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen supportiven Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalparameter, Leberfunktionstests und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für den Respirationstrakt, ATC-Code: R07AX02

Wirkmechanismus

Ivacaftor ist ein Potentiator des CFTR-Proteins, d. h. Ivacaftor erhöht *in vitro* die CFTR-Kanal-Gating-Aktivität und verstärkt so den Chloridtransport bei bestimmten (in Abschnitt 4.1 aufgeführten) Gating-Mutationen mit im Vergleich zu normalem CFTR geringerer Kanalöffnungswahrscheinlichkeit. Ivacaftor potenzierte außerdem die Kanalöffnungswahrscheinlichkeit von R117H-CFTR, welches sowohl eine geringe Kanalöffnungswahrscheinlichkeit (Gating) als auch eine verringerte Kanalstromamplitude (Leitfähigkeit) aufweist. Die Reaktionen, die *in vitro* bei Patch-Clamp-Experimenten mit einem Messkanal und Membran-Patches von Nagetierzellen, die mutierte CFTR-Formen exprimieren, beobachtet wurden, entsprechen nicht unbedingt der pharmakodynamischen Reaktion (z. B. Chloridkonzentration des Schweißes) *in vivo* oder dem klinischen Nutzen. Der genaue Mechanismus, der dazu führt, dass Ivacaftor die Gating-Aktivität von normalen und einigen mutierten CFTR-Formen in diesem System verstärkt, wurde jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In den Studien 1 und 2 an Patienten mit der *G551D*-Mutation in einem Allel des *CFTR*-Gens führte Ivacaftor zu einer raschen (15 Tage), erheblichen (die mittlere Änderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 24 betrug -48 mmol/l [95 %-KI: -51, -45] bzw. -54 mmol/l [95 %-KI: -62, -47]) und nachhaltigen (bis Woche 48) Reduktion der Schweißchloridkonzentration.

In Studie 5, Teil 1 bei Patienten mit einer Nicht-*G551D*-Gating-Mutation im *CFTR*-Gen führte die Behandlung mit Ivacaftor zu einer raschen (15 Tage) und ausgeprägten mittleren Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß gegenüber Baseline von -49 mmol/l (95 % KI -57, -41) durch die 8 Wochen Behandlung. Bei Patienten mit der *G970R*-*CFTR*-Mutation dagegen betrug die mittlere (SD) absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß nach 8 Wochen -6,25 (6,55) mmol/l. Ähnliche Ergebnisse wie in Teil 1 wurden auch in Teil 2 der Studie beobachtet. Bei der 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Ivacaftor durchgeführten Nachkontrolle tendierten die mittleren Chloridkonzentrationen im Schweiß in jeder Gruppe zu Werten, wie sie vor der Behandlung festgestellt worden waren.

In Studie 6 bei CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen betrug der Behandlungsunterschied bei der mittleren Veränderung der Schweißchloridkonzentration nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zur Baseline -24 mmol/l (95 % KI -28, -20).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie 1 und 2: Studien bei CF-Patienten mit G551D-Gating-Mutationen

Die Wirksamkeit von Kalydeco wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-3-Studien bei klinisch stabilen CF-Patienten mit der *G551D*-Mutation im *CFTR*-Gen auf mindestens 1 Allel und einem $FEV_1 \geq 40$ % des Sollwerts untersucht.

In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten zusätzlich zu ihren verordneten CF-Therapien (z. B. Tobramycin, Dornase alfa) 48 Wochen lang alle 12 Stunden entweder 150 mg Ivacaftor oder Placebo zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit. Die Anwendung von inhalativer hypertoner Natriumchlorid-Lösung war nicht gestattet.

In Studie 1 wurden 161 Patienten ab 12 Jahren untersucht. 122 (75,8 %) Patienten hatten die *F508del*-Mutation im zweiten Allel. Zu Beginn der Studie wendeten Patienten in der Placebo-Gruppe einige Arzneimittel häufiger an als die Ivacaftor-Gruppe. Diese Medikationen waren u. a. Dornase alfa (73,1 % versus 65,1 %), Salbutamol (53,8 % versus 42,2 %), Tobramycin (44,9 % versus 33,7 %), und Salmeterol/Fluticason (41,0 % versus 27,7 %). Bei Baseline betrug das mittlere FEV_1 in Prozent des Sollwerts 63,6 % (Bereich: 31,6 % bis 98,2 %) und das mittlere Alter 26 Jahre (Bereich: 12 bis 53 Jahre).

In Studie 2 wurden 52 Patienten, die beim Screening 6 bis 11 Jahre alt waren, untersucht; das mittlere (SD) Körpergewicht betrug 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8 %) Patienten hatten die *F508del*-Mutation im zweiten Allel. Bei Baseline betrug das mittlere FEV_1 in Prozent des Sollwerts 84,2 % (Bereich: 44,0 % bis 133,8 %) und das mittlere Alter 9 Jahre (Bereich: 6 bis 12 Jahre); 8 (30,8 %) Patienten in der Placebogruppe und 4 (15,4 %) in der Ivacaftor-Gruppe hatten bei Baseline ein FEV_1 von weniger als 70 % des Sollwerts.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt in beiden Studien war die mittlere absolute Änderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Behandlungswoche 24.

Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Änderung (95 %-KI) des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 betrug 10,6 Prozentpunkte (8,6; 12,6) in Studie 1 und 12,5 Prozentpunkte (6,6; 18,3) in Studie 2. Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren relativen Änderung (95 %-KI) des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 betrug 17,1 % (13,9; 20,2) in Studie 1 und 15,8 % (8,4; 23,2) in Studie 2. Die mittlere Änderung des FEV_1 (l) von Baseline bis Woche 24 betrug 0,37 l in der

Ivacaftorgruppe und 0,01 l in der Placebogruppe in Studie 1 bzw. 0,30 l in der Ivacaftorgruppe und 0,07 l in der Placebogruppe in Studie 2. In beiden Studien waren die Verbesserungen des FEV₁ rasch (bis Tag 15) nachweisbar und blieben bis einschließlich Woche 48 aufrechterhalten.

Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Änderung (95 %-KI) des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 betrug 11,9 Prozentpunkte (5,9; 17,9) bei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren in Studie 1. Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Änderung (95 %-KI) des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 bei Patienten mit einem FEV₁ in Prozent des Sollwerts bei Baseline von über 90 % in Studie 2 betrug 6,9 Prozentpunkte (-3,8; 17,6).

Die Ergebnisse für die klinisch relevanten sekundären Endpunkte sind in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2. Wirkung von Ivacaftor auf weitere Wirksamkeitsendpunkte in den Studien 1 und 2				
Endpunkt	Studie 1		Studie 2	
	Behandlungs- unterschied^a (95 %-KI)	p-Wert	Behandlungs- unterschied^a (95 %-KI)	p-Wert
Mittlere absolute Änderung des Scores (Punktzahl) der respiratorischen Domäne des Fragebogens CFQ-R^b gegenüber Baseline^c				
Bis Woche 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Bis Woche 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relatives Risiko für eine pulmonale Exazerbation				
Bis Woche 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Bis Woche 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Mittlere absolute Änderung des Körpergewichts (kg) gegenüber Baseline				
In Woche 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
In Woche 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Mittlere absolute Änderung des BMI (kg/m²) gegenüber Baseline				
In Woche 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
In Woche 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Mittlere Änderung der Z-Scores gegenüber Baseline				
Gewicht nach Alter, Z-Score in Woche 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
BMI für das Alter, Z-Score in Woche 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001
KI: Konfidenzintervall; NA: nicht ausgewertet wegen geringer Inzidenz von Ereignissen				
^a Behandlungsunterschied = Wirkung von Ivacaftor – Wirkung von Placebo				
^b CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (revidierter Fragebogen zu zystischer Fibrose), ein krankheitsspezifischer, gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität bei CF.				
^c Die Daten des CFQ-R für Erwachsene/Jugendliche und des CFQ-R für Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren aus Studie 1 wurden gepoolt ausgewertet. Die Daten von Studie 2 stammen aus dem CFQ-R für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren.				
^d Hazard Ratio für die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation				
^e Bei Patienten unter 20 Jahren (CDC Growth Charts (Wachstumskurven))				

Studie 5: Studie bei Patienten mit CF und Nicht-G551D-Gating-Mutationen

Studie 5 war eine aus zwei Teilen bestehende randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Crossover-Studie (Teil 1) der Phase 3 mit anschließender 16-wöchiger offener Verlängerungsstudie

(Teil 2) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF ab dem Alter von 6 Jahren, die eine Nicht-*G551D*-Gating-Mutation im *CFTR*-Gen (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* oder *G1349D*) aufwiesen.

In Teil 1 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf eine 8-wöchige Behandlung mit entweder 150 mg Ivacaftor oder Placebo alle 12 Stunden in Verbindung mit einer fetthaltigen Mahlzeit zusätzlich zu den ihnen verordneten CF-Therapien randomisiert und wechselten anschließend nach einer 4- bis 8-wöchigen Auswaschphase für den zweiten 8-wöchigen Zeitraum zu der anderen Behandlung über. Die Anwendung von Inhalationen mit hypertoner Natriumchlorid-Lösung war nicht gestattet. In Teil 2 erhielten alle Patienten wie in Teil 1 angegeben Ivacaftor weitere 16 Wochen lang. Die Dauer der fortlaufenden Behandlung mit Ivacaftor betrug bei den in Teil 1 auf die Behandlungsabfolge Placebo/Ivacaftor randomisierten Patienten 24 Wochen und bei den in Teil 1 auf die Behandlungsabfolge Ivacaftor/Placebo randomisierten Patienten 16 Wochen.

Neununddreißig Patienten (mittleres Alter: 23 Jahre) mit einem Baseline- $FEV_1 \geq 40$ % des Sollwerts (mittleres FEV_1 in Prozent des Sollwerts 78 % [Bereich: 43 % bis 119 %]) wurden in die Studie aufgenommen. Zweiundsechzig Prozent (24/39) davon waren Träger der *F508del-CFTR*-Mutation im zweiten Allel. Insgesamt setzten 36 Patienten die Behandlung in Teil 2 fort (18 pro Behandlungsabfolge).

In Teil 1 von Studie 5 betrug das mittlere FEV_1 in Prozent des Sollwerts bei Baseline der mit Placebo behandelten Patienten 79,3 %, während dieser Wert bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten bei 76,4 % lag. Der mittlere Gesamtwert nach der Baseline lag bei 76,0 % bzw. 83,7 %. Die mittlere absolute Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts gegenüber Baseline bis Woche 8 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) betrug 7,5 % im Ivacaftor-Zeitraum und -3,2 % im Placebo-Zeitraum. Der beobachtete Behandlungsunterschied (95 % KI) zwischen Ivacaftor und Placebo betrug 10,7 % (7,3; 14,1) ($P \leq 0,0001$).

Die Wirkung von Ivacaftor auf die Gesamtpopulation von Studie 5 (einschließlich der sekundären Endpunkte absolute Veränderung des BMI nach 8 Wochen Behandlung und absolute Veränderung des Scores in der respiratorischen Domäne des CFQ-R über 8 Wochen Behandlung) und nach individuellen Mutationen (absolute Veränderung der Chloridkonzentration des Schweißes und des FEV_1 in Prozent des Sollwerts in Woche 8) ist in Tabelle 3 gezeigt. Die Wirksamkeit konnte bei Patienten mit der *G970R*-Mutation auf der Grundlage der klinischen (FEV_1 in Prozent des Sollwerts) und pharmakodynamischen (Chloridkonzentration des Schweißes) Reaktionen auf Ivacaftor nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 3: Wirkung von Ivacaftor auf die Wirksamkeitsvariablen der Gesamtpopulation und für spezifische CFTR-Mutationen		
Absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts	BMI (kg/m²)	Score (Punkte) für die respiratorische Domäne des CFQ-R
Bis zu Woche 8	In Woche 8	Bis zu Woche 8
Alle Patienten (N=39) Ergebnisse dargestellt als mittlere (95 % KI) Veränderung gegenüber Baseline für Patienten unter Ivacaftor vs. Placebo-Behandlung:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)

Nach Mutationstypen gruppierte Patienten (n)		
Ergebnisse dargestellt als Mittelwert (Minimum, Maximum) der Veränderung gegenüber Baseline für Patienten unter Ivacaftor-Behandlung in Woche 8*:		
Mutation (n)	Absolute Veränderung der Chloridkonzentration des Schweißes (mmol/l)	Absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts (Prozentpunkte)
	in Woche 8	in Woche 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)

* Statistische Tests wurden auf Grund der geringfügigen Zahl individueller Mutationen nicht durchgeführt.
† Zeigt die Ergebnisse eines Patienten mit der *G551S*-Mutation mit Daten zum 8-Wochen-Zeitpunkt.
†† n=3 für die Analyse der absoluten Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß.

In Teil 2 von Studie 5 betrug die mittlere (SD) absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts nach 16 Wochen fortlaufender Behandlung mit Ivacaftor (bei in Teil 1 auf die Behandlungsabfolge Ivacaftor/Placebo randomisierten Patienten) 10,4 % (13,2 %). Bei der Nachkontrolle 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Ivacaftor betrug die mittlere (SD) absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts gegenüber Woche 16 von Teil 2 -5,9 % (9,4 %). Bei den in Teil 1 auf die Behandlungsabfolge Placebo/Ivacaftor randomisierten Patienten konnte nach den weiteren 16 Wochen der Behandlung mit Ivacaftor eine weitere mittlere (SD) Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von 3,3 % (9,3 %) verzeichnet werden. Bei der Nachkontrolle 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Ivacaftor betrug die mittlere (SD) absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts gegenüber Woche 16 von Teil 2 -7,4 % (5,5 %).

Studie 3: Studie bei CF-Patienten mit der *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen

Studie 3 (Teil A) war eine 16-wöchige, 4:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 2 mit Ivacaftor (150 mg alle 12 Stunden) bei 140 CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen waren und ein FEV₁ ≥ 40 % des Sollwerts aufwiesen.

Die mittlere absolute Änderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts (primärer Wirksamkeitsendpunkt) von Baseline bis Woche 16 betrug 1,5 Prozentpunkte in der Ivacaftorgruppe und -0,2 Prozentpunkte in der Placebogruppe. Der geschätzte Behandlungsunterschied für Ivacaftor versus Placebo lag bei 1,7 Prozentpunkten (95 %-KI -0,6; 4,1); dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p = 0,15).

Studie 4: offene Verlängerungsstudie

In Studie 4 wurden Patienten, welche die Behandlung in Studie 1 und 2 mit Placebo beendeten, auf Ivacaftor umgestellt, während Patienten mit Ivacaftor mindestens 96 Wochen lang mit diesem Medikament weiterbehandelt wurden, d. h. die Dauer der Behandlung mit Ivacaftor betrug bei den Patienten in der Placebo/Ivacaftor-Gruppe mindestens 96 Wochen und bei den Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe mindestens 144 Wochen.

Aus Studie 1 wurden 144 Patienten in Studie 4 übernommen, 67 in die Placebo/Ivacaftor-Gruppe und 77 in die Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe. Aus Studie 2 wurden 48 Patienten in Studie 4 übernommen, 22 in die Placebo/Ivacaftor-Gruppe und 26 in die Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe.

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der mittleren (SD) absoluten Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts für beide Patientengruppen. Bei den Patienten in der Placebo/Ivacaftor-Gruppe ist das FEV₁ in Prozent des Sollwerts bei Baseline das von Studie 4, während der Baseline-Wert der Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe der von Studie 1 und 2 ist.

Tabelle 4. Wirkung von Ivacaftor auf das FEV₁ in Prozent des Sollwerts in Studie 4			
Originalstudie und Behandlungsgruppe	Dauer der Ivacaftor-Behandlung (Wochen)	Absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts gegenüber Baseline (Prozentpunkte)	
		N	Mittelwert (SD)
Studie 1			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Studie 2			
Ivacaftor	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)

* Die Behandlung erfolgte während der verblindeten kontrollierten 48-wöchigen Phase-3-Studie.
† Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert der früheren Studie nach 48 Wochen Placebo-Behandlung.

Ein Vergleich der mittleren (SD) absoluten Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts bei Baseline von Studie 4 bei den Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe (n=72), die von Studie 1 übernommen wurden, ergab eine mittlere (SD) absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von 0,0 % (9,05), während das Ergebnis von Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe (n=25), die von Studie 2 übernommen wurden, 0,6 % (9,1) betrug. Dies zeigt, dass die bei den Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe in Woche 48 der anfänglichen Studie (Tag 0 bis Woche 48) beobachtete Besserung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts bis Woche 144 erhalten blieb. In Studie 4 (Woche 48 bis Woche 144) traten keine weiteren Besserungen auf.

Bei Patienten in der Placebo/Ivacaftor-Gruppe von Studie 1 war die auf das Jahr umgerechnete Rate an Lungenexazerbationen in der anfänglichen Studie, in welcher die Patienten Placebo erhielten (1,34 Ereignisse/Jahr), höher als während der nachfolgenden Studie 4, in welcher die Patienten auf Ivacaftor umgestellt wurden (0,48 Ereignisse/Jahr von Tag 1 bis Woche 48 und 0,67 Ereignisse/Jahr von Woche 48 bis 96). Bei Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe von Studie 1 betrug die auf das Jahr umgerechnete Rate an Lungenexazerbationen 0,57 Ereignisse/Jahr von Tag 1 bis Woche 48, wenn die Patienten mit Ivacaftor behandelt wurden. Nach der Übernahme in Studie 4 betrug die auf das Jahr umgerechnete Rate an Lungenexazerbationen 0,91 Ereignisse/Jahr von Tag 1 bis Woche 48 und 0,77 Ereignisse/Jahr von Woche 48 bis 96.

Bei den Patienten, die von Studie 2 übernommen wurden, war die Zahl der Ereignisse insgesamt niedrig.

Studie 6: Eine Studie bei CF-Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen

In Studie 6 wurden 69 Patienten ab 6 Jahren untersucht; 53 (76,8 %) der Patienten wiesen die *F508del*-Mutation im zweiten Allel auf. Die bestätigte *R117H*-Poly-T-Variante war bei 38 Patienten *5T* bzw. bei 16 Patienten *7T*. Zur Baseline betrug das mittlere FEV₁ 73 % des Sollwerts (Bereich: 32,5 % bis 105,5 %) und das mittlere Alter betrug 31 Jahre (Bereich: 6 bis 68 Jahre). Die mittlere absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts (primärer Wirksamkeitsendpunkt) nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline betrug 2,57 Prozentpunkte in der Ivacaftor-Gruppe und 0,46 Prozentpunkte in der Placebogruppe. Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo betrug 2,1 Prozentpunkte (95 % KI -1,1; 5,4).

Es wurde eine im Voraus geplante Subgruppenanalyse von Patienten ab 18 Jahren (26 Patienten, die Placebo erhielten, und 24 Patienten, die Ivacaftor erhielten) durchgeführt. In der Ivacaftor-Gruppe führte die Behandlung mit Ivacaftor nach 24 Wochen zu einer mittleren absoluten Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von 4,5 Prozentpunkten im Vergleich zu -0,46 Prozentpunkten in der Placebogruppe. Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo betrug 5,0 Prozentpunkte (95 % KI 1,1; 8,8).

In einer Subgruppenanalyse von Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren (8 Patienten, die Placebo erhielten, und 9 Patienten, die Ivacaftor erhielten) konnte in der Placebogruppe eine Verbesserung des mittleren FEV₁ in Prozent des Sollwerts von 94,0 % zur Baseline auf 98,4 % nach der Baseline gezeigt werden; in der Ivacaftor-Gruppe fiel das mittlere FEV₁ dagegen geringfügig von 97,5 % zur Baseline auf 96,2 % insgesamt nach der Baseline ab. Die mittlere absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline betrug -2,8 Prozentpunkte in der Ivacaftor-Gruppe und 3,5 Prozentpunkte in der Placebogruppe. Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo betrug -6,3 Prozentpunkte (95 % KI -12,0; -0,7). Für Teilnehmer zwischen 12 und 17 Jahren wurde keine statistische Auswertung durchgeführt, da in dieser Studie nur 2 Patienten eingeschlossen waren.

In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit bestätigter *R117H-5T*-Genvariante betrug der Unterschied in der mittleren absoluten Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline zwischen Ivacaftor und Placebo 5,3 Prozentpunkte (95 % KI 1,3; 9,3). Bei Patienten mit bestätigter *R117H-7T*-Genvariante betrug der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo 0,2 Prozentpunkte (95 % KI -8,1; 8,5).

Zu den sekundären Wirksamkeitsvariablen gehörten die absolute Veränderung der Chloridkonzentration des Schweißes nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zur Baseline, die absolute Veränderung des BMI nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zur Baseline, die absolute Veränderung in der respiratorischen Domäne des CFQ-R über 24 Wochen Behandlung und die Zeit bis zur ersten Lungenexazerbation. Es wurden zwischen Ivacaftor und Placebo keine Behandlungsunterschiede mit Ausnahme der respiratorischen Domäne des CFQ-R (der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo über 24 Wochen betrug 8,4 [2,2; 14,6] Punkte) und der mittleren Veränderung der Chloridkonzentration des Schweißes im Vergleich zur Baseline festgestellt (siehe Pharmakodynamische Wirkungen).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Behörde hat für Kalydeco eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei zystischer Fibrose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Ivacaftor ist bei gesunden erwachsenen Probanden und CF-Patienten vergleichbar.

Nach oraler Einmalgabe von 150 mg an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme lag der Mittelwert (\pm SD) der AUC und der C_{max} bei 10.600 (5.260) ng*hr/ml bzw. bei 768 (233) ng/ml. Bei

Gabe alle 12 Stunden wurden die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ivacaftor innerhalb von 3 bis 5 Tagen erreicht, mit einem Kumulationsquotienten von 2,2 bis 2,9.

Resorption

Nach oraler Mehrfachgabe von Ivacaftor nahm die Ivacaftor-Exposition von 25 mg alle 12 Stunden bis 450 mg alle 12 Stunden generell mit der Dosis zu. Bei Gabe mit einer fetthaltigen Mahlzeit stieg die Ivacaftor-Exposition um etwa das 2,5- bis 4-Fache an. Daher ist Ivacaftor zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Die mediane (Bereich) t_{max} beträgt ungefähr 4,0 (3,0; 6,0) Stunden nach Nahrungsaufnahme.

Ivacaftor-Granulat (zwei 75-mg-Beutel) hatte eine vergleichbare Bioverfügbarkeit wie die 150-mg-Tablette, wenn die Einnahme bei gesunden erwachsenen Probanden in Verbindung mit einer fetthaltigen Mahlzeit erfolgte. Der Quotient der geometrischen Least-Square-Mittelwerte (90 % KI) für das Granulat im Verhältnis zu den Tabletten betrug 0,951 (0,839; 1,08) für die $AUC_{0-\infty}$ und 0,918 (0,750; 1,12) für C_{max} . Der Einfluss einer Mahlzeit auf die Resorption von Ivacaftor ist bei beiden Formulierungen, d. h. Tabletten und Granulat, ähnlich.

Verteilung

Ivacaftor wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an alpha 1-saures Glycoprotein und Albumin. Ivacaftor bindet nicht an menschliche Erythrozyten.

Nach oraler Gabe von 150 mg alle 12 Stunden über 7 Tage an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert (\pm SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen 353 (122) l.

Biotransformation

Ivacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird Ivacaftor primär durch CYP3A metabolisiert. M1 und M6 sind beim Menschen die beiden Hauptmetaboliten von Ivacaftor. M1 besitzt ungefähr ein Sechstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird als pharmakologisch aktiv angesehen. M6 besitzt weniger als ein Fünfzigstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird nicht als pharmakologisch aktiv angesehen.

Elimination

Nach oraler Gabe wurde der größte Teil von Ivacaftor (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert. Die Hauptmetaboliten M1 und M6 machten ungefähr 65 % der eliminierten Gesamtdosis aus, und zwar 22 % als M1 und 43 % als M6. Ivacaftor wurde in vernachlässigbarem Umfang als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin ausgeschieden. Nach Einmalgabe nach Nahrungsaufnahme betrug die scheinbare terminale Halbwertszeit ungefähr 12 Stunden. Die scheinbare Clearance (CL/F) von Ivacaftor war bei gesunden Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Der CL/F-Mittelwert (\pm SD) für eine Einzeldosis von 150 mg bei gesunden Probanden betrug 17,3 (8,4) l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Ivacaftor ist in Bezug auf die Zeit bzw. den Dosisbereich von 25 mg bis 250 mg im Allgemeinen linear.

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Ivacaftor wiesen erwachsene Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) im Vergleich zu anhand demographischer Angaben zugeordneten gesunden Probanden eine ähnliche Ivacaftor- C_{max} (Mittelwert [\pm SD] von 735 [331] ng/ml), jedoch einen ungefähr zweifachen Anstieg der Ivacaftor- $AUC_{0-\infty}$ (Mittelwert [\pm SD] von 16.800 [6.140] ng*h/ml) auf. Simulationen für die Vorhersage der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor im Steady-State zeigten, dass die Reduktion der Dosis von 150 mg alle 12 Stunden auf 150 mg einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu vergleichbaren C_{min} -Werten im Steady-State führen würde, wie man sie mit einer Dosis von 150 mg alle 12 Stunden bei Erwachsenen ohne eingeschränkte Leberfunktion erreicht. Daher wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion eine auf 150 mg einmal täglich reduzierte Dosierung empfohlen. Die Auswirkungen einer leicht eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A, Score 5 bis 6) auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor wurden zwar nicht

untersucht, doch ist davon auszugehen, dass der Anstieg der Ivacaftor-AUC_{0-∞} weniger als das Doppelte beträgt. Daher ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) wurden keine Studien durchgeführt, jedoch ist davon auszugehen, dass die Exposition höher sein dürfte als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird deshalb nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In diesen Fällen ist mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag zu beginnen. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Pharmakokinetische Studien mit Ivacaftor wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht durchgeführt. In einer humanpharmakokinetischen Studie fand sich eine minimale Elimination von Ivacaftor und seinen Metaboliten mit dem Urin (lediglich 6,6 % der Gesamtradioaktivität wurden im Urin wiedergefunden). Die Ausscheidung von Ivacaftor als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin war vernachlässigbar (weniger als 0,01 % nach oraler Einmalgabe von 500 mg). Daher werden für Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassungen empfohlen. Allerdings wird bei der Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die auf Grundlage der in Studien der Phase 2 und 3 beobachteten Ivacaftor-Spiegel prognostizierte und mithilfe einer Populations-PK-Analyse bestimmte Exposition gegenüber Ivacaftor ist in Tabelle 5 nach Altersgruppen aufgelistet. Die Expositionsdaten von 6- bis 11-Jährigen sind Schätzwerte auf der Grundlage von Simulationen des populationspharmakokinetischen Modells unter Verwendung von Daten, die für diese Altersgruppe gewonnen wurden.

Tabelle 5. Mittlere (SD) Exposition gegenüber Ivacaftor nach Altersgruppe			
Altersgruppe	Dosis	C_{min, ss} (ng/ml)	AUC_{τ, ss} (ng.h/ml)
2- bis 5-Jährige (< 14 kg)	50 mg alle 12 Std.	577 (317)	10500 (4260)
2- bis 5-Jährige (≥ 14 kg bis < 25 kg)	75 mg alle 12 Std.	629 (296)	11300 (3820)
6- bis 11-Jährige (≥ 14 kg bis < 25 kg)	75 mg alle 12 Std.	641 (329)	10760 (4470)
6- bis 11-Jährige (≥ 25 kg)	150 mg alle 12 Std.	958 (546)	15300 (7340)
12- bis 17-Jährige	150 mg alle 12 Std.	564 (242)	9240 (3420)
Erwachsene (≥ 18-Jährige)	150 mg alle 12 Std.	701 (317)	10700 (4100)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in nicht-klinischen Studien wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit über der maximalen humantherapeutischen Exposition liegend angesehen wurden, was eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung anzeigt.

Ivacaftor bewirkte eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf hERG (human ether-a-go-go related gene) Tail-Ströme, mit einer IC₁₅ von 5,5 µM, die vergleichbar ist mit der C_{max} (5,0 µM) für Ivacaftor in der therapeutischen Dosis. Jedoch wurde in einer telemetrischen Studie an Hunden mit Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg oder bei EKG-Messungen an Hunden in Studien mit Mehrfachverabreichung mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag keine

Ivacaftor-induzierte QT-Verlängerung beobachtet (C_{\max} nach 365 Tagen = 36,2 bis 47,6 μM).
Ivacaftor bewirkte einen dosisabhängigen, jedoch nur vorübergehenden Anstieg der Blutdruckparameter bei Hunden in oralen Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg.

Ivacaftor hatte bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 bzw. 100 mg/kg/Tag keine toxischen Wirkungen auf das Reproduktionssystem. Bei weiblichen Tieren waren höhere Dosierungen mit Reduktionen des Gesamtfertilitätsindex, der Anzahl der Trächtigkeiten, der Anzahl der Corpora lutea und Implantationsstellen sowie Veränderungen im Östruszyklus assoziiert. Bei männlichen Tieren wurden geringfügige Abnahmen der Samenbläschengewichte beobachtet.

Bei oraler Verabreichung an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogeneseperiode der fetalen Entwicklung in Dosen, die zu Expositionen von etwa dem 5-Fachen (basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Hauptmetaboliten) bzw. dem 11-Fachen (basierend auf der AUC von Ivacaftor) der Exposition beim Menschen bei der MRHD führten, war Ivacaftor nicht teratogen. In maternaltoxischen Dosen bewirkte Ivacaftor bei Ratten Abnahmen des fetalen Körpergewichts sowie ein vermehrtes Auftreten zervikaler Rippen, hypoplastischer Rippen, welliger Rippen und Unregelmäßigkeiten des Sternums, einschließlich Fusionen. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Ivacaftor bewirkte keine Entwicklungsdefekte bei den Nachkommen trächtiger Ratten, die ab der Trächtigkeit bis zur Geburt und Entwöhnung mit 100 mg/kg/Tag peroral behandelt wurden. Höhere Dosierungen bewirkten eine 92 %ige bzw. 98 %ige Reduktion der Überlebens- und Laktationsindizes sowie Abnahmen des Körpergewichts der Jungtiere.

Bei juvenilen Ratten, die ab dem 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt mit Dosen von 10 mg/kg/Tag und höher (die zu Expositionen vom 0,22-Fachen der Exposition beim Menschen bei der MRHD basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Hauptmetaboliten führten) behandelt worden waren, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Tag der Trächtigkeit behandelt worden waren, bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer gewissen Exposition unterlagen, bei 7 Wochen alten Ratten oder bei 4 bis 5 Monate alten Hundewelpen nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Zweijährige Studien an Mäusen und Ratten zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Ivacaftor belegten, dass Ivacaftor bei keiner der beiden Spezies kanzerogen war. Die Ivacaftor-Expositionen im Plasma von männlichen und weiblichen Mäusen waren bei der nicht-kanzerogenen Dosierung (200 mg/kg/Tag, höchste untersuchte Dosierung) ungefähr 4- bzw. 7-mal höher als die beim Menschen nach Behandlung mit Ivacaftor gemessene Exposition, und mindestens 1,2- bzw. 2,4-mal höher im Hinblick auf die aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Hauptmetaboliten. Die Ivacaftor-Expositionen im Plasma von männlichen und weiblichen Ratten waren bei der nicht-kanzerogenen Dosierung (50 mg/kg/Tag, höchste untersuchte Dosierung) ungefähr 16- bzw. 29-mal höher als die beim Menschen nach Behandlung mit Ivacaftor gemessene Exposition, und 6- bzw. 9-mal höher im Hinblick auf die aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Hauptmetaboliten.

Die Prüfung auf Genotoxizität in einer Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests verlief negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Hypromelloseacetatsuccinat
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)
Carnaubawachs

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten werden in einer Tiefzieh-Blisterpackung (PolyChlorTriFluorEthylen [PCTFE] / Folie) oder in einer Flasche aus PolyEthylen Hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylenverschluss mit folienbeschichteter Induktionsversiegelung und Molekularsieb-Trockenmittel verpackt.

Die folgenden Packungsgrößen stehen zur Verfügung:

- Blisterpackung mit 56 Filmtabletten
- Flasche mit 56 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0) 1923 437672

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/782/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 50 mg Granulat im Beutel
Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kalydeco 50 mg Granulat im Beutel
Jeder Beutel enthält 50 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 73,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel
Jeder Beutel enthält 75 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 109,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat im Beutel.

Weiß bis fast weiß Granula mit einem Durchmesser von etwa 2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco Granulat ist angezeigt zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R* (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse III) in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird.

Dosierung

Kinder ab 2 Jahren, Jugendliche und Erwachsene sind nach folgendem Dosierungsschema zu behandeln (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren		
Körpergewicht	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
< 14 kg	50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg
≥ 14 kg bis < 25 kg	75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg
≥ 25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Kalydeco Tabletten	

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und weniger als 6 Stunden seit dem Zeitpunkt, an dem sie üblicherweise eingenommen wird, vergangen sind, ist der Patient aufzufordern, diese Dosis so bald wie möglich nachzuholen und die nächste Dosis dann wieder zum regulär vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg auf 50 mg zweimal wöchentlich und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg auf 75 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Vorsicht wird geraten bei der Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.)

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg eine reduzierte Dosis von 50 mg einmal täglich und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg eine reduzierte Dosis von 75 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor und daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis zu verabreichen, jedoch nur jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der Inhalt eines Beutels (Granulat) ist mit 5 ml einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und unverzüglich vollständig zu verzehren. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Wird die Mischung nicht sofort eingenommen, ist sie nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen. Unmittelbar vor oder unmittelbar nach der Einnahme ist eine fetthaltige Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit zu verzehren.

Auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, ist während der Behandlung mit Kalydeco zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 1, 2, 5 und 7 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *G970R*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*- oder *S549R*-Gating-Mutation (Klasse III) in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens aufwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Studie 5 schloss vier Patienten mit der *G970R*-Mutation ein. Bei drei von vier Patienten wurde eine Änderung im Schweißchloridtest von <5 mmol/l festgestellt, wobei diese Gruppe nach 8 Wochen Behandlung keine klinisch relevante Besserung des FEV₁ zeigte. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der *G970R*-Mutation des *CFTR*-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV₁ (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Moderate Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. In placebokontrollierten Studien (Studie 1 und 2) war die Inzidenz von Transaminasenanstiegen (> 3 x oberer Normwert [ULN]) zwischen den Patienten in der Ivacaftor-Gruppe und der Placebo-Gruppe vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8). In der Untergruppe von Patienten mit Transaminasenanstiegen in der Vorgeschichte wurde bei Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, häufiger über ALT- oder AST-Anstiege berichtet als in der Placebo-Gruppe. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen.

Patienten, bei denen es zu Transaminasenanstiegen kommt, sind engmaschig zu überwachen, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Steigen die ALT- oder AST-Werte auf mehr als das 5-Fache des ULN, ist die Behandlung zu unterbrechen. Nach der Rückbildung des Transaminasenanstiegs sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung mit Kalydeco gegeneinander abzuwägen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken einer Überexposition überwiegt. In solchen Fällen ist für die Einleitung der Behandlung bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg eine Dosierung von 50 mg jeden zweiten Tag und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg eine Dosierung von 75 mg jeden zweiten Tag zu wählen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten nach Organtransplantation wurde Ivacaftor nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen. Hinweise zu Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Katarakte

Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden und eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen.

Lactose

Kalydeco enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-gp und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9.

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (AUC) um 89 %, und die Abnahme von M1 war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung schwacher bis mäßiger CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, hochdosiertes Prednison) kann die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor reduzieren. Für Ivacaftor wird keine

Dosisanpassung empfohlen. Die Patienten sind auf eine herabgesetzte Wirksamkeit von Ivacaftor zu überwachen, wenn Ivacaftor zusammen mit mäßigen CYP3A-Induktoren angewendet wird.

CYP3A-Inhibitoren

Ivacaftor ist ein sensitives CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (gemessen als Fläche unter der Kurve [AUC]) um das 8,5-Fache und der Hydroxymethylivacaftor (M1)-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg eine Reduktion der Kalydeco-Dosierung auf 50 mg zweimal wöchentlich und bei Patienten mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg eine Reduktion auf 75 mg zweimal wöchentlich empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 3-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol und Erythromycin einnehmen, wird die oben empfohlene Reduktion der Kalydeco-Dosierung angeraten, jedoch bei einmal täglicher Anwendung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor mit Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor kommen. Während der Behandlung mit Kalydeco ist auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2).

Ciprofloxacin

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin mit Ivacaftor hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor. Eine Dosisanpassung von Kalydeco bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciprofloxacin ist daher nicht erforderlich.

Arzneimittel, die von Ivacaftor beeinflusst werden:

CYP3A-, P-gp- oder CYP2C9-Substrate

Ergebnisse von *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Ivacaftor und sein M1-Metabolit das Potential zur Hemmung von CYP3A und P-gp besitzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Midazolam um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensiblen P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von CYP3A und/oder P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Midazolam, Alprazolam, Diazepam oder Triazolam ist Kalydeco mit Vorsicht anzuwenden und die Patienten sind auf Benzodiazepin-bedingte Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Anwendung von Kalydeco zusammen mit Digoxin, Ciclosporin oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt. Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher werden bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin INR-Kontrollen empfohlen.

Weitere Empfehlungen

Ivacaftor wurde zusammen mit einem oralen Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivum untersucht und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Es ist nicht zu erwarten, dass Ivacaftor die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva verändert. Daher ist bei oralen Kontrazeptiva keine Dosisanpassung erforderlich.

Ivacaftor wurde zusammen mit dem CYP2D6-Substrat Desipramin untersucht. Es fand sich keine signifikante Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Desipramin. Daher ist bei CYP2D6-Substraten wie Desipramin keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Kalydeco bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Kalydeco während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor und/oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Ivacaftor in die Milch von laktierenden weiblichen Ratten ausgeschieden wird. Daher kann ein Risiko für Neugeborene/Kinder nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Kalydeco verzichtet werden soll / die Behandlung mit Kalydeco zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 mg/kg/Tag (die zu einer Exposition von ungefähr dem 8- bzw. 5-Fachen der Exposition beim Menschen bei der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Hauptmetaboliten führt), wenn die Muttertiere vor und während der Frühschwangerschaft damit behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.3). Bei Gabe von ≤ 100 mg/kg/Tag (was zu einer Exposition von ungefähr dem 6- bzw. 3-Fachen der Exposition bei Menschen bei der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Hauptmetaboliten führt) wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kalydeco hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ivacaftor kann Schwindel auslösen (siehe Abschnitt 4.8) und daher sind Patienten, bei denen es zu Schwindel kommt, anzuweisen, so lange nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten ab 6 Jahren unter Ivacaftor in den gepoolten 48-wöchigen placebokontrollierten Phase-3-Studien mit einer Inzidenz auftraten, die mindestens 3 % und bis zu 9 % höher war als im Placeboarm, waren Kopfschmerzen (23,9 %), oropharyngeale Schmerzen (22,0 %), Infektion der oberen Atemwege (22,0 %), verstopfte Nase (20,2 %), Bauchschmerzen (15,6 %), Nasopharyngitis (14,7 %), Durchfall (12,8 %), Schwindel (9,2 %), Hautausschlag (12,8 %) und Bakterien im Sputum (12,8 %). Transaminasenanstiege traten bei 12,8 % der mit Ivacaftor behandelten Patienten versus 11,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Bei Patienten zwischen 2 und weniger als 6 Jahren waren die häufigsten Nebenwirkungen verstopfte Nase (26,5 %), Infektion der oberen Atemwege (23,5 %), Transaminasenanstiege (14,7 %), Hautausschlag (11,8 %) und Bakterien im Sputum (11,8 %).

Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten gehörten Bauchschmerzen und Transaminasenanstiege (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen, die unter Ivacaftor im Rahmen von (placebokontrollierten und nicht kontrollierten) klinischen Studien mit einer Ivacaftor-Expositionsdauer zwischen 16 Wochen und 144 Wochen auftraten. Die Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig
	Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Rhinitis	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindel	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenschmerzen	Häufig
	Beschwerden im Ohr	Häufig
	Tinnitus	Häufig
	Trommelfellhyperämie	Häufig
	Gleichgewichtsstörungen (vestibuläre Störungen)	Häufig
	Verstopfte Ohren	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Oropharyngeale Schmerzen	Sehr häufig
	Verstopfte Nase	Sehr häufig
	Verstopfte Nasennebenhöhlen	Häufig
	Rachenrötung	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Sehr häufig
	Diarrhoe	Sehr häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstiege	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Sehr häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Raumforderungen in der Brust	Häufig
	Entzündung der Brustdrüse	Gelegentlich
	Gynäkomastie	Gelegentlich
	Affektion der Brustwarzen	Gelegentlich
	Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich
Untersuchungen	Bakterien im Sputum	Sehr häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Transaminasenanstiege

Während der 48-wöchigen placebokontrollierten Studien 1 und 2 bei Patienten ab 6 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von > 8 , > 5 oder > 3 x ULN bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 3,7 %, 3,7 % bzw. 8,3 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,0 %, 1,9 % bzw. 8,7 %. Zwei Patienten, je einer unter Placebo und Ivacaftor, setzten die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen, jeweils auf > 8 x ULN, dauerhaft ab. Bei keinem der mit Ivacaftor behandelten Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg auf > 3 x ULN zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf $> 1,5$ x ULN. Bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten bildeten sich die meisten Transaminasenanstiege auf bis zu 5 x ULN ohne Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. Bei den meisten Patienten mit Transaminasenanstiegen auf > 5 x ULN

wurde die Ivacaftor-Gabe unterbrochen. In allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und anschließend wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten wurden bei 34 Patienten zwischen 2 bis unter 6 Jahren, bei 61 Patienten im Alter zwischen 6 und unter 12 Jahren und bei 94 Patienten im Alter zwischen 12 und unter 18 Jahren untersucht.

Die Sicherheitsprofile in den verschiedenen Altersgruppen von Kindern und Jugendlichen decken sich im Allgemeinen und stimmen auch mit dem bei erwachsenen Patienten überein.

In der 24-wöchigen offenen klinischen Studie der Phase 3 bei 34 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren (Studie 7) lag die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) $>3 \times \text{ULN}$ bei den Patienten bei 14,7 % (5/34). Alle 5 Patienten hatten ALT- oder AST-Höchstspiegel von $>8 \times \text{ULN}$, die nach Unterbrechung der Behandlung mit Ivacaftor-Granulat wieder zum Ausgangsniveau zurückkehrten. Bei einem Patienten wurde Ivacaftor dauerhaft abgesetzt. Bei Kindern zwischen 6 bis unter 12 Jahren betrug die Inzidenz von Patienten mit Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) auf $> 3 \times \text{ULN}$ bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 15,0 % (6/40) und bei den Patienten, die Placebo erhielten, 14,6 % (6/41). Bei einem einzigen mit Ivacaftor behandelten Patienten (2,5 %) dieser Altersgruppe kam es zu einem ALT- und AST-Anstieg auf $> 8 \times \text{ULN}$. Die maximalen Leberwertanstiege (ALT oder AST) fielen bei Kindern und Jugendlichen generell höher aus als bei älteren Patienten. In fast allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und danach wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Fälle mit positiver Rechallenge (Wiederauftreten des Transaminasenanstiegs nach Reexposition) wurden beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Ivacaftor steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen supportiven Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalparameter, Leberfunktionstests und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für den Respirationstrakt, ATC-Code: R07AX02

Wirkmechanismus

Ivacaftor ist ein Potentiator des *CFTR*-Proteins, d. h. Ivacaftor erhöht *in vitro* die *CFTR*-Kanal-Gating-Aktivität und verstärkt so den Chloridtransport. Die Reaktionen, die *in vitro* bei Patch-Clamp-Experimenten mit einem Messkanal und Membran-Patches von Nagetierzellen, die mutierte *CFTR*-Formen exprimieren, beobachtet wurden, entsprechen nicht unbedingt der pharmakodynamischen Reaktion (z. B. Chloridkonzentration des Schweißes) *in vivo* oder dem klinischen Nutzen. Der genaue Mechanismus, der dazu führt, dass Ivacaftor die Gating-Aktivität von normalen und einigen mutierten *CFTR*-Formen in diesem System verstärkt, wurde jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In den Studien 1 und 2 an Patienten mit der *G551D*-Mutation in einem Allel des *CFTR*-Gens führte Ivacaftor zu raschen (15 Tage), erheblichen (die mittlere Änderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 24 betrug -48 mmol/l [95 %-KI: -51, -45] bzw. -54 mmol/l [95 %-KI: -62, -47]) und nachhaltigen (bis Woche 48) Reduktionen der Schweißchloridkonzentration.

In Studie 5, Teil 1, bei Patienten mit einer Nicht-*G551D*-Gating-Mutation im *CFTR*-Gen führte die Behandlung mit Ivacaftor zu einer raschen (15 Tage) und ausgeprägten mittleren Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß gegenüber Baseline von -49 mmol/l (95 % KI -57, -41) durch die 8 Wochen Behandlung. Bei Patienten mit der *G970R-CFTR*-Mutation dagegen betrug die mittlere (SD) absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß nach 8 Wochen -6,25 (6,55) mmol/l. Ähnliche Ergebnisse wie in Teil 1 wurden auch in Teil 2 der Studie beobachtet. Bei der 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Ivacaftor durchgeführten Nachkontrolle tendierten die mittleren Chloridkonzentrationen im Schweiß in jeder Gruppe zu Werten, wie sie vor der Behandlung festgestellt worden waren.

In Studie 7 bei Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren mit einer Gating-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens, die entweder mit 50 mg oder 75 mg Ivacaftor zweimal täglich behandelt wurden, betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert -47 mmol/l (95 % KI -58, -36) in Woche 24.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studie 1 und 2: Studien bei CF-Patienten mit G551D-Gating-Mutationen

Die Wirksamkeit von Kalydeco wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-3-Studien bei klinisch stabilen CF-Patienten mit der *G551D*-Mutation im *CFTR*-Gen auf mindestens 1 Allel und einem $FEV_1 \geq 40$ % des Sollwerts untersucht.

In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten zusätzlich zu ihren verordneten CF-Therapien (z. B. Tobramycin, Dornase alfa) 48 Wochen lang alle 12 Stunden entweder 150 mg Ivacaftor oder Placebo zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit. Die Anwendung von inhalativer hypertoner Natriumchlorid-Lösung war nicht gestattet.

In Studie 1 wurden 161 Patienten ab 12 Jahren untersucht. 122 (75,8 %) Patienten hatten die *F508del*-Mutation im zweiten Allel. Zu Beginn der Studie wendeten Patienten in der Placebo-Gruppe einige Arzneimittel häufiger an als die Ivacaftor-Gruppe. Diese Medikationen waren u. a. Dornase alfa (73,1 % versus 65,1 %), Salbutamol (53,8 % versus 42,2 %), Tobramycin (44,9 % versus 33,7 %), und Salmeterol/Fluticason (41,0 % versus 27,7 %). Bei Baseline betrug das mittlere FEV_1 in Prozent des Sollwerts 63,6 % (Bereich: 31,6 % bis 98,2 %) und das mittlere Alter 26 Jahre (Bereich: 12 bis 53 Jahre).

In Studie 2 wurden 52 Patienten, die beim Screening 6 bis 11 Jahre alt waren, untersucht; das mittlere (SD) Körpergewicht betrug 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8 %) Patienten hatten die *F508del*-Mutation im zweiten Allel. Bei Baseline betrug das mittlere FEV_1 in Prozent des Sollwerts 84,2 % (Bereich: 44,0 % bis 133,8 %) und das mittlere Alter 9 Jahre (Bereich: 6 bis 12 Jahre); 8 (30,8 %) Patienten in der Placebogruppe und 4 (15,4 %) in der Ivacaftor-Gruppe hatten bei Baseline ein FEV_1 von weniger als 70 % des Sollwerts.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt in beiden Studien war die mittlere absolute Änderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Behandlungswoche 24.

Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Änderung (95 %-KI) des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 betrug 10,6 Prozentpunkte (8,6; 12,6) in Studie 1 und 12,5 Prozentpunkte (6,6; 18,3) in Studie 2. Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren relativen Änderung (95 %-KI) des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 betrug 17,1 % (13,9; 20,2) in Studie 1 und 15,8 % (8,4; 23,2) in Studie 2. Die mittlere Änderung des FEV_1 (l) von Baseline bis Woche 24 betrug 0,37 l in der Ivacaftorgruppe und 0,01 l in der Placebogruppe in Studie 1 bzw. 0,30 l in der Ivacaftorgruppe und

0,07 l in der Placebogruppe in Studie 2. In beiden Studien waren die Verbesserungen des FEV₁ rasch (bis Tag 15) nachweisbar und blieben bis einschließlich Woche 48 aufrechterhalten.

Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Änderung (95 %-KI) des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 betrug 11,9 Prozentpunkte (5,9; 17,9) bei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren in Studie 1. Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Änderung (95 %-KI) des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 bei Patienten mit einem FEV₁ in Prozent des Sollwerts bei Baseline von über 90 % in Studie 2 betrug 6,9 Prozentpunkte (-3,8; 17,6).

Die Ergebnisse für die klinisch relevanten sekundären Endpunkte sind in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3. Wirkung von Ivacaftor auf weitere Wirksamkeitsendpunkte in den Studien 1 und 2				
Endpunkt	Studie 1		Studie 2	
	Behandlungsunterschied^a (95 %-KI)	p-Wert	Behandlungsunterschied^a (95 %-KI)	p-Wert
Mittlere absolute Änderung des Scores (Punktzahl) der respiratorischen Domäne des Fragebogens CFQ-R^b gegenüber Baseline^c				
Bis Woche 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Bis Woche 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relatives Risiko für eine pulmonale Exazerbation				
Bis Woche 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Bis Woche 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Mittlere absolute Änderung des Körpergewichts (kg) gegenüber Baseline				
In Woche 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
In Woche 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Mittlere absolute Änderung des BMI (kg/m²) gegenüber Baseline				
In Woche 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
In Woche 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Mittlere Änderung der Z-Scores gegenüber Baseline				
Gewicht nach Alter, Z-Score in Woche 48 ^c	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	<0,0001
BMI für das Alter, Z-Score in Woche 48 ^c	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	<0,0001
KI: Konfidenzintervall; NA: nicht ausgewertet wegen geringer Inzidenz von Ereignissen				
^a Behandlungsunterschied = Wirkung von Ivacaftor – Wirkung von Placebo				
^b CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (revidierter Fragebogen zu zystischer Fibrose), ein krankheitsspezifischer, gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität bei CF.				
^c Die Daten des CFQ-R für Erwachsene/Jugendliche und des CFQ-R für Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren aus Studie 1 wurden gepoolt ausgewertet. Die Daten von Studie 2 stammen aus dem CFQ-R für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren.				
^d Hazard Ratio für die Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation				
^e Bei Patienten unter 20 Jahren (CDC Wachstumskurven)				

Studie 5: Studie bei Patienten mit CF und Nicht-G551D-Gating-Mutationen

Studie 5 war eine aus zwei Teilen bestehende randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Crossover-Studie (Teil 1) der Phase 3 mit anschließender 16-wöchiger offener Verlängerungsstudie (Teil 2) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF ab dem

Alter von 6 Jahren, die eine Nicht-*G551D*-Gating-Mutation im *CFTR*-Gen (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* oder *G1349D*) aufwiesen.

In Teil 1 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf eine 8-wöchige Behandlung mit entweder 150 mg Ivacaftor oder Placebo alle 12 Stunden in Verbindung mit einer fetthaltigen Mahlzeit zusätzlich zu den ihnen verordneten CF-Therapien randomisiert und wechselten anschließend nach einer 4- bis 8-wöchigen Auswaschphase für den zweiten 8-wöchigen Zeitraum zu der anderen Behandlung über. Die Anwendung von Inhalationen mit hypertoner Natriumchlorid-Lösung war nicht gestattet. In Teil 2 erhielten alle Patienten wie in Teil 1 angegeben Ivacaftor weitere 16 Wochen lang. Die Dauer der fortlaufenden Behandlung mit Ivacaftor betrug bei den in Teil 1 auf die Behandlungsabfolge Placebo/Ivacaftor randomisierten Patienten 24 Wochen und bei den in Teil 1 auf die Behandlungsabfolge Ivacaftor/Placebo randomisierten Patienten 16 Wochen.

Neununddreißig Patienten (mittleres Alter: 23 Jahre) mit einem Baseline- $FEV_1 \geq 40$ % des Sollwerts (mittleres FEV_1 in Prozent des Sollwerts 78 % [Bereich: 43 % bis 119 %]) wurden in die Studie aufgenommen. Zweiundsechzig Prozent (24/39) davon waren Träger der *F508del-CFTR*-Mutation im zweiten Allel. Insgesamt setzten 36 Patienten die Behandlung in Teil 2 fort (18 pro Behandlungsabfolge).

In Teil 1 von Studie 5 betrug das mittlere FEV_1 in Prozent des Sollwerts bei Baseline der mit Placebo behandelten Patienten 79,3 %, während dieser Wert bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten bei 76,4 % lag. Der mittlere Gesamtwert nach der Baseline lag bei 76,0 % bzw. 83,7 %. Die mittlere absolute Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts gegenüber Baseline bis Woche 8 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) betrug 7,5 % im Ivacaftor-Zeitraum und -3,2 % im Placebo-Zeitraum. Der beobachtete Behandlungsunterschied (95 % KI) zwischen Ivacaftor und Placebo betrug 10,7 % (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Die Wirkung von Ivacaftor auf die Gesamtpopulation von Studie 5 (einschließlich der sekundären Endpunkte absolute Veränderung des BMI nach 8 Wochen Behandlung und absolute Veränderung des Scores in der respiratorischen Domäne des CFQ-R über 8 Wochen Behandlung) und nach individuellen Mutationen (absolute Veränderung der Chloridkonzentration des Schweißes und des FEV_1 in Prozent des Sollwerts in Woche 8) ist in Tabelle 4 gezeigt. Die Wirksamkeit konnte bei Patienten mit der *G970R*-Mutation auf der Grundlage der klinischen (FEV_1 in Prozent des Sollwerts) und pharmakodynamischen (Chloridkonzentration des Schweißes) Reaktionen auf Ivacaftor nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 4: Wirkung von Ivacaftor auf die Wirksamkeitsvariablen der Gesamtpopulation und für spezifische CFTR-Mutationen		
Absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts	BMI (kg/m²)	Score (Punkte) für die respiratorische Domäne des CFQ-R
bis zu Woche 8	zu Woche 8	bis zu Woche 8
Alle Patienten (N=39) Ergebnisse dargestellt als mittlere (95 % KI) Veränderung gegenüber Baseline für Patienten unter Ivacaftor vs. Placebo-Behandlung:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)

Nach Mutationstypen gruppierte Patienten (n)		
Ergebnisse dargestellt als Mittelwert (Minimum, Maximum) der Veränderung gegenüber Baseline für Patienten unter Ivacaftor-Behandlung in Woche 8*:		
Mutation (n)	Absolute Veränderung der Chloridkonzentration des Schweißes (mmol/l)	Absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts (Prozentpunkte)
	zu Woche 8	zu Woche 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)

* Statistische Tests wurden auf Grund der geringfügigen Zahl individueller Mutationen nicht durchgeführt.
† Zeigt die Ergebnisse eines Patienten mit der *G551S*-Mutation mit Daten zum 8-Wochen-Zeitpunkt.
†† n=3 für die Analyse der absoluten Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß.

In Teil 2 von Studie 5 betrug die mittlere (SD) absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts nach 16 Wochen fortlaufender Behandlung mit Ivacaftor (bei in Teil 1 auf die Behandlungsabfolge Ivacaftor/Placebo randomisierten Patienten) 10,4 % (13,2 %). Bei der Nachkontrolle 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Ivacaftor betrug die mittlere (SD) absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts gegenüber Woche 16 von Teil 2 -5,9 % (9,4 %). Bei den in Teil 1 auf die Behandlungsabfolge Placebo/Ivacaftor randomisierten Patienten konnte nach den weiteren 16 Wochen der Behandlung mit Ivacaftor eine weitere mittlere (SD) Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von 3,3 % (9,3 %) verzeichnet werden. Bei der Nachkontrolle 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Ivacaftor betrug die mittlere (SD) absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts gegenüber Woche 16 von Teil 2 -7,4 % (5,5 %).

Studie 3: Studie bei CF-Patienten mit der F508del-Mutation im CFTR-Gen

Studie 3 (Teil A) war eine 16-wöchige, 4:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 2 mit Ivacaftor (150 mg alle 12 Stunden) bei 140 CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen waren und ein FEV₁ ≥ 40 % des Sollwerts aufwiesen.

Die mittlere absolute Änderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts (primärer Wirksamkeitsendpunkt) von Baseline bis Woche 16 betrug 1,5 Prozentpunkte in der Ivacaftorgruppe und -0,2 Prozentpunkte in der Placebogruppe. Der geschätzte Behandlungsunterschied für Ivacaftor versus Placebo lag bei 1,7 Prozentpunkten (95 %-KI -0,6; 4,1); dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (p=0,15).

Studie 4: offene Verlängerungsstudie

In Studie 4 wurden Patienten, welche die Behandlung in Studie 1 und 2 mit Placebo beendeten, auf Ivacaftor umgestellt, während Patienten mit Ivacaftor mindestens 96 Wochen lang mit diesem Medikament weiterbehandelt wurden, d. h. die Dauer der Behandlung mit Ivacaftor betrug bei den Patienten in der Placebo/Ivacaftor-Gruppe mindestens 96 Wochen und bei den Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe mindestens 144 Wochen.

Aus Studie 1 wurden 144 Patienten in Studie 4 übernommen, 67 in die Placebo/Ivacaftor-Gruppe und 77 in die Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe. Aus Studie 2 wurden 48 Patienten in Studie 4 übernommen, 22 in die Placebo/Ivacaftor-Gruppe und 26 in die Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe.

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der mittleren (SD) absoluten Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts für beide Patientengruppen. Bei den Patienten in der Placebo/Ivacaftor-Gruppe ist das FEV₁ in Prozent des Sollwerts bei Baseline das von Studie 4, während der Baseline-Wert der Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe der von Studie 1 und 2 ist.

Tabelle 5. Wirkung von Ivacaftor auf das FEV₁ in Prozent des Sollwerts in Studie 4			
Originalstudie und Behandlungsgruppe	Dauer der Ivacaftor-Behandlung (Wochen)	Absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts gegenüber Baseline (Prozentpunkte)	
		N	Mittelwert (SD)
Studie 1			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Studie 2			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Die Behandlung erfolgte während der verblindeten kontrollierten 48-wöchigen Phase-3-Studie.
† Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert der früheren Studie nach 48 Wochen Placebo-Behandlung.

Ein Vergleich der mittleren (SD) absoluten Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts bei Baseline von Studie 4 bei den Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe (n=72), die von Studie 1 übernommen wurden, ergab eine mittlere (SD) absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von 0,0 % (9,05), während das Ergebnis von Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe (n=25), die von Studie 2 übernommen wurden, 0,6 % (9,1) betrug. Dies zeigt, dass die bei den Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe in Woche 48 der anfänglichen Studie (Tag 0 bis Woche 48) beobachtete Besserung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts bis Woche 144 erhalten blieb. In Studie 4 (Woche 48 bis Woche 144) traten keine weiteren Besserungen auf.

Bei Patienten in der Placebo/Ivacaftor-Gruppe von Studie 1 war die auf das Jahr umgerechnete Rate an Lungenexazerbationen in der anfänglichen Studie, in welcher die Patienten Placebo erhielten (1,34 Ereignisse/Jahr), höher als während der nachfolgenden Studie 4, in welcher die Patienten auf Ivacaftor umgestellt wurden (0,48 Ereignisse/Jahr von Tag 1 bis Woche 48 und 0,67 Ereignisse/Jahr von Woche 48 bis 96). Bei Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe von Studie 1 betrug die auf das Jahr umgerechnete Rate an Lungenexazerbationen 0,57 Ereignisse/Jahr von Tag 1 bis Woche 48, wenn die Patienten mit Ivacaftor behandelt wurden. Nach der Übernahme in Studie 4 betrug die auf das Jahr umgerechnete Rate an Lungenexazerbationen 0,91 Ereignisse/Jahr von Tag 1 bis Woche 48 und 0,77 Ereignisse/Jahr von Woche 48 bis 96.

Bei den Patienten, die von Studie 2 übernommen wurden, war die Zahl der Ereignisse insgesamt niedrig.

Studie 7: Eine Studie bei Kindern mit CF und einer G551D- oder einer anderen Gating-Mutation im Alter von 2 bis unter 6 Jahren

Das pharmakokinetische Profil, die Sicherheit und die Wirksamkeit von Ivacaftor wurden bei 34 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren mit CF und einer *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*- oder *S549R*-Mutation im *CFTR*-Gen im Rahmen einer 24-wöchigen nicht kontrollierten Studie mit Ivacaftor bewertet (Patienten mit einem Körpergewicht unter 14 kg erhielten 50 mg Ivacaftor und Patienten mit einem Körpergewicht von 14 kg oder darüber erhielten 75 mg Ivacaftor). Ivacaftor wurde als Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit zusätzlich zu den sonstigen verordneten CF-Therapien der Patienten eingenommen.

Die an Studie 7 teilnehmenden Patienten waren 2 Jahre bis unter 6 Jahre alt (mittleres Alter 3 Jahre). Von den aufgenommenen 34 Patienten wiesen 26 (76,5 %) einen *CFTR*-Genotyp *G551D/F508del* auf und nur 2 Patienten hatten eine Nicht-*G551D*-Mutation (*S549N*). Die mittlere (SD) Schweißchloridkonzentration zu Studienbeginn (n=25) betrug 97,88 mmol/l (14,00). Der mittlere (SD) Fäkale-Elastase-1-Wert zu Studienbeginn (n=27) lag bei 28 µg/g Stuhl (95).

Der Zeitraum für die Bewertung des primären Sicherheitsendpunkts reichte bis Woche 24 (siehe Abschnitt 4.8). Die bewerteten sekundären und explorativen Wirksamkeitsendpunkte waren die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert über 24 Wochen Behandlung, die absolute Veränderung von Körpergewicht, Körpermassenindex (BMI) und Körpergröße (unterstützt durch die Z-Scores für Körpergewicht, BMI und Körpergröße) nach 24 Wochen Behandlung sowie Parameter für die Pankreasfunktion wie z. B. fäkale Elastase-1. Daten für den FEV₁-Wert in Prozent des Sollwerts (explorativer Endpunkt) lagen für 3 Patienten in der Ivacaftor-Gruppe mit 50 mg und 17 Patienten in der Behandlungsgruppe mit 75 mg vor.

Die mittlere (SD) absolute Veränderung (gegenüber dem Ausgangswert) insgesamt (für beide Ivacaftor-Behandlungsgruppen zusammen) für den BMI zu Woche 24 betrug 0,32 kg/m² (0,54) und die mittlere (SD) Gesamtveränderung des Z-Score für den BMI nach Lebensalter betrug 0,37 (0,42). Die mittlere (SD) Gesamtveränderung des Z-Score für die Körpergröße nach Lebensalter betrug -0,01 (0,33). Die mittlere (SD) Gesamtveränderung der fäkalen Elastase-1 (n = 27) gegenüber dem Ausgangswert betrug 99,8 µg/g Stuhl (138,4). 6 Patienten mit Ausgangswerten unter 200 µg/g Stuhl erreichten bis Woche 24 einen Wert von ≥ 200 µg/g Stuhl. Die mittlere (SD) Gesamtveränderung des FEV₁-Werts in Prozent des Sollwerts gegenüber dem Ausgangswert betrug zu Woche 24 (explorativer Endpunkt) 1,8 % (17,81).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Behörde hat für Kalydeco eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei zystischer Fibrose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Ivacaftor ist bei gesunden erwachsenen Probanden und CF-Patienten vergleichbar.

Nach oraler Einmalgabe von 150 mg an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme lag der Mittelwert (± SD) der AUC und der C_{max} bei 10.600 (5.260) ng*hr/ml bzw. bei 768 (233) ng/ml. Bei Gabe alle 12 Stunden wurden die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ivacaftor innerhalb von 3 bis 5 Tagen erreicht, mit einem Kumulationsquotienten von 2,2 bis 2,9.

Resorption

Nach oraler Mehrfachgabe von Ivacaftor nahm die Ivacaftor-Exposition von 25 mg alle 12 Stunden bis 450 mg alle 12 Stunden generell mit der Dosis zu. Bei Gabe mit einer fetthaltigen Mahlzeit stieg die Ivacaftor-Exposition um etwa das 2,5- bis 4-Fache an. Daher ist Ivacaftor zusammen mit einer

fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Die mediane (Bereich) t_{\max} beträgt ungefähr 4,0 (3,0; 6,0) Stunden nach Nahrungsaufnahme.

Ivacaftor-Granulat (zwei 75-mg-Beutel) hatte eine vergleichbare Bioverfügbarkeit wie die 150-mg-Tablette, wenn die Einnahme bei gesunden erwachsenen Probanden in Verbindung mit einer fetthaltigen Mahlzeit erfolgte. Der Quotient der geometrischen Least-Square-Mittelwerte (90 % KI) für das Granulat im Verhältnis zu den Tabletten betrug 0,951 (0,839; 1,08) für die $AUC_{0-\infty}$ und 0,918 (0,750; 1,12) für C_{\max} . Der Einfluss einer Mahlzeit auf die Resorption von Ivacaftor ist bei beiden Formulierungen, d. h. Tabletten und Granulat, ähnlich.

Verteilung

Ivacaftor wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an alpha 1-saures Glycoprotein und Albumin. Ivacaftor bindet nicht an menschliche Erythrozyten.

Nach oraler Gabe von 150 mg alle 12 Stunden über 7 Tage an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert (\pm SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen 353 (122) l.

Biotransformation

Ivacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird Ivacaftor primär durch CYP3A metabolisiert. M1 und M6 sind beim Menschen die beiden Hauptmetaboliten von Ivacaftor. M1 besitzt ungefähr ein Sechstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird als pharmakologisch aktiv angesehen. M6 besitzt weniger als ein Fünfzigstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird nicht als pharmakologisch aktiv angesehen.

Elimination

Nach oraler Gabe wurde der größte Teil von Ivacaftor (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert. Die Hauptmetaboliten M1 und M6 machten ungefähr 65 % der eliminierten Gesamtdosis aus, und zwar 22 % als M1 und 43 % als M6. Ivacaftor wurde in vernachlässigbarem Umfang als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin ausgeschieden. Nach Einmalgabe nach Nahrungsaufnahme betrug die scheinbare terminale Halbwertszeit ungefähr 12 Stunden. Die scheinbare Clearance (CL/F) von Ivacaftor war bei gesunden Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Der CL/F-Mittelwert (\pm SD) für eine Einzeldosis von 150 mg bei gesunden Probanden betrug 17,3 (8,4) l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Ivacaftor ist in Bezug auf die Zeit bzw. den Dosisbereich von 25 mg bis 250 mg im Allgemeinen linear.

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Ivacaftor wiesen erwachsene Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) im Vergleich zu anhand demographischer Angaben zugeordneten gesunden Probanden eine ähnliche Ivacaftor- C_{\max} (Mittelwert [\pm SD] von 735 [331] ng/ml), jedoch einen ungefähr zweifachen Anstieg der Ivacaftor- $AUC_{0-\infty}$ (Mittelwert [\pm SD] von 16.800 [6.140] ng*h/ml) auf. Simulationen für die Vorhersage der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor im Steady-State zeigten, dass die Reduktion der Dosis von 150 mg alle 12 Stunden auf 150 mg einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu vergleichbaren C_{\min} -Werten im Steady-State führen würde, wie man sie mit einer Dosis von 150 mg alle 12 Stunden bei Erwachsenen ohne eingeschränkte Leberfunktion erreicht. Bei mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird daher bei Patienten ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg eine reduzierte Dosierung von 50 mg einmal täglich und mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg eine reduzierte Dosis von 75 mg einmal täglich empfohlen. Die Auswirkungen einer leicht eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A, Score 5 bis 6) auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor wurden zwar nicht untersucht, doch ist davon auszugehen, dass der Anstieg der Ivacaftor- $AUC_{0-\infty}$ weniger als das Doppelte beträgt. Daher ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) wurden keine Studien durchgeführt, jedoch ist davon auszugehen, dass die Exposition höher sein dürfte als bei

Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird deshalb nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In diesen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis zu verabreichen, jedoch nur jeden zweiten Tag. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Pharmakokinetische Studien mit Ivacaftor wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht durchgeführt. In einer humanpharmakokinetischen Studie fand sich eine minimale Elimination von Ivacaftor und seinen Metaboliten mit dem Urin (lediglich 6,6 % der Gesamtradioaktivität wurden im Urin wiedergefunden). Die Ausscheidung von Ivacaftor als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin war vernachlässigbar (weniger als 0,01 % nach oraler Einmalgabe von 500 mg). Daher werden für Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassungen empfohlen. Allerdings wird bei der Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die auf Grundlage der in Studien der Phase 2 und 3 beobachteten Ivacaftor-Spiegel prognostizierte und mithilfe einer Populations-PK-Analyse bestimmte Exposition gegenüber Ivacaftor ist in Tabelle 6 nach Altersgruppen aufgelistet. Die Expositionsdaten von 6- bis 11-Jährigen sind Schätzwerte auf der Grundlage von Simulationen des populationspharmakokinetischen Modells unter Verwendung von Daten, die für diese Altersgruppe gewonnen wurden.

Tabelle 6. Mittlere (SD) Exposition gegenüber Ivacaftor, nach Altersgruppe			
Altersgruppe	Dosis	C_{min, ss} (ng/ml)	AUC_{t, ss} (ng.h/ml)
2- bis 5-Jährige ($<$ 14 kg)	50 mg alle 12 Std.	577 (317)	10500 (4260)
2- bis 5-Jährige (\geq 14 kg bis $<$ 25 kg)	75 mg alle 12 Std.	629 (296)	11300 (3820)
6- bis 11-Jährige (\geq 14 kg bis $<$ 25 kg)	75 mg alle 12 Std.	641 (329)	10760 (4470)
6- bis 11-Jährige (\geq 25 kg)	150 mg alle 12 Std.	958 (546)	15300 (7340)
12- bis 17-Jährige	150 mg alle 12 Std.	564 (242)	9240 (3420)
Erwachsene (\geq 18-Jährige)	150 mg alle 12 Std.	701 (317)	10700 (4100)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in nicht-klinischen Studien wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit über der maximalen humantherapeutischen Exposition liegend angesehen wurden, was eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung anzeigt.

Ivacaftor bewirkte eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf hERG (human ether-a-go-go related gene) Tail-Ströme, mit einer IC₁₅ von 5,5 μ M, die vergleichbar ist mit der C_{max} (5,0 μ M) für Ivacaftor in der therapeutischen Dosis. Jedoch wurde in einer telemetrischen Studie an Hunden mit Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg oder bei EKG-Messungen an Hunden in Studien mit Mehrfachverabreichung mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag keine Ivacaftor-induzierte QT-Verlängerung beobachtet (C_{max} nach 365 Tagen = 36,2 bis 47,6 μ M). Ivacaftor bewirkte einen dosisabhängigen, jedoch nur vorübergehenden Anstieg der Blutdruckparameter bei Hunden in oralen Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg.

Ivacaftor hatte bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 bzw. 100 mg/kg/Tag keine toxischen Wirkungen auf das Reproduktionssystem. Bei weiblichen Tieren waren höhere

Dosierungen mit Reduktionen des Gesamtfertilitätsindex, der Anzahl der Trächtigkeiten, der Anzahl der Corpora lutea und Implantationsstellen sowie Veränderungen im Östruszyklus assoziiert. Bei männlichen Tieren wurden geringfügige Abnahmen der Samenbläschengewichte beobachtet.

Bei oraler Verabreichung an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogeneseperiode der fetalen Entwicklung in Dosen, die zu Expositionen von etwa dem 5-Fachen (basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Hauptmetaboliten) bzw. dem 11-Fachen (basierend auf der AUC von Ivacaftor) der Exposition beim Menschen bei der MRHD führten, war Ivacaftor nicht teratogen. In maternaltoxischen Dosen bewirkte Ivacaftor bei Ratten Abnahmen des fetalen Körpergewichts sowie ein vermehrtes Auftreten zervikaler Rippen, hypoplastischer Rippen, welliger Rippen und Unregelmäßigkeiten des Sternums, einschließlich Fusionen. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Ivacaftor bewirkte keine Entwicklungsdefekte bei den Nachkommen trächtiger Ratten, die ab der Trächtigkeit bis zur Geburt und Entwöhnung mit 100 mg/kg/Tag peroral behandelt wurden. Höhere Dosierungen bewirkten eine 92 %ige bzw. 98 %ige Reduktion der Überlebens- und Laktationsindizes sowie Abnahmen des Körpergewichts der Jungtiere.

Bei juvenilen Ratten, die ab dem 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt mit Dosen von 10 mg/kg/Tag und höher (die zu Expositionen vom 0,22-Fachen der Exposition beim Menschen bei der MRHD basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Hauptmetaboliten führten) behandelt worden waren, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Tag der Trächtigkeit behandelt worden waren, bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer gewissen Exposition unterlagen, bei 7 Wochen alten Ratten oder bei 4 bis 5 Monate alten Hundewelpen nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Zweijährige Studien an Mäusen und Ratten zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Ivacaftor belegten, dass Ivacaftor bei keiner der beiden Spezies kanzerogen war. Die Ivacaftor-Expositionen im Plasma von männlichen und weiblichen Mäusen waren bei der nicht-kanzerogenen Dosierung (200 mg/kg/Tag, höchste untersuchte Dosierung) ungefähr 4- bzw. 7-mal höher als die beim Menschen nach Behandlung mit Ivacaftor gemessene Exposition, und mindestens 1,2- bzw. 2,4-mal höher im Hinblick auf die aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Hauptmetaboliten. Die Ivacaftor-Expositionen im Plasma von männlichen und weiblichen Ratten waren bei der nicht-kanzerogenen Dosierung (50 mg/kg/Tag, höchste untersuchte Dosierung) ungefähr 16- bzw. 29-mal höher als die beim Menschen nach Behandlung mit Ivacaftor gemessene Exposition, und 6- bzw. 9-mal höher im Hinblick auf die aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Hauptmetaboliten.

Die Prüfung auf Genotoxizität in einer Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests verlief negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Hypromelloseacetatsuccinat
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mannitol (Ph.Eur.)
Sucralose
Natriumdodecylsulfat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Die Mischung ist nach dem Mischen nachweislich 1 Stunde stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Granulat ist in einem Beutel aus biaxial orientiertem Polyethylenterephthalat/Polyethylen/Folie/Polyethylen (BOPET/PE/Folie/PE) verpackt.

Die Packung enthält 56 Beutel (4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0) 1923 437672

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/12/782/003-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Massnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Der Antragsteller soll eine 5-jährige Langzeitbeobachtungsstudie mit Ivacaftor an Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) durchführen, die auch mikrobiologische und klinische Endpunkte (z. B. Exazerbationen) einschließt, und die nach einem mit dem CHMP abgesprochenen Prüfplan durchgeführt wird. Der Antragsteller soll jährliche Interimsanalysen einreichen sowie einen abschließenden klinischen Studienbericht bis Dezember 2017 vorlegen.	Dezember 2017
Langzeit-Wirksamkeitsstudie zum Vergleich der Krankheitsprogression bei Kindern mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose), die eine definierte CFTR-Gating-Mutation aufweisen und bei Beginn der Kalydeco-Behandlung 2 bis 5 Jahre alt sind, mit der Krankheitsprogression bei einer altersparallelisierten Kohorte von Kindern mit zystischer Fibrose, die nie mit Kalydeco behandelt wurden.	Interimsanalyse 1: Dezember 2017 Interimsanalyse 2: Dezember 2019 Interimsanalyse 3: Dezember 2021 Abschließender Bericht: Dezember 2023

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 150 mg Filmtabletten
Ivacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 150 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nehmen Sie alle 12 Stunden eine Tablette (150 mg) Kalydeco ein. Kalydeco ist zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Die Tabletten nicht zerbrechen, zerkauen oder auflösen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0) 1923 437672

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/782/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kalydeco 150 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 150 mg Tabletten
Ivacaftor

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 150 mg Filmtabletten
Ivacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 150 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nehmen Sie alle 12 Stunden eine Tablette (150 mg) Kalydeco ein. Kalydeco ist zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Die Tabletten nicht zerbrechen, zerkauen oder auflösen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0) 1923 437672

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/782/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kalydeco 150 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}
SN: {Nummer}
NN: {Nummer}

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 150 mg Filmtabletten
Ivacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 150 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0) 1923 437672

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/782/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 50 mg Granulat im Beutel
Ivacaftor

2. WIRKSTOFF

Ein Beutel Granulat enthält 50 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat im Beutel

56 Beutel

4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nehmen Sie alle 12 Stunden den Inhalt eines Beutels (50 mg) Kalydeco-Granulat ein. Mischen Sie den gesamten Inhalt eines Beutels mit 5 ml einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit, die höchstens Raumtemperatur haben darf, und verzehren Sie diese Mischung vollständig. Verzehren Sie die Mischung innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen, unmittelbar vor oder unmittelbar nach einer fetthaltigen Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit.

Zum Öffnen hier hochziehen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen verzehren.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0) 1923 437672

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/782/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kalydeco 50 mg Granulat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN: {Nummer}

ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG

WALLETPACKUNG FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 50 mg Granulat im Beutel
Ivacaftor

2. WIRKSTOFF

Ein Beutel Granulat enthält 50 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat im Beutel

14 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nehmen Sie alle 12 Stunden den Inhalt eines Beutels (50 mg) Kalydeco-Granulat ein.

Mischen Sie den gesamten Inhalt eines Beutels mit 5 ml einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit, die höchstens Raumtemperatur haben darf, und verzehren Sie diese Mischung vollständig.

Verzehren Sie die Mischung innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen, unmittelbar vor oder unmittelbar nach einer fetthaltigen Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit.

Brauchen Sie alle für 7 Tage vorgesehenen Dosen auf, bevor Sie eine neue Walletpackung anbrechen.

Morgens

Abends

SO MO DI MI DO FR SA

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0) 1923 437672

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/782/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Kalydeco 50 mg Granulat
Ivacaftor
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel
Ivacaftor

2. WIRKSTOFF

Ein Beutel Granulat enthält 75 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat im Beutel

56 Beutel

4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nehmen Sie alle 12 Stunden den Inhalt eines Beutels (75 mg) Kalydeco-Granulat ein. Mischen Sie den gesamten Inhalt eines Beutels mit 5 ml einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit, die höchstens Raumtemperatur haben darf, und verzehren Sie diese Mischung vollständig. Verzehren Sie die Mischung innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen, unmittelbar vor oder unmittelbar nach einer fetthaltigen Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit.

Zum Öffnen hier hochziehen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen verzehren.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0) 1923 437672

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/782/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kalydeco 75 mg Granulat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN: {Nummer}

ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG

WALLETPACKUNG FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel
Ivacaftor

2. WIRKSTOFF

Ein Beutel Granulat enthält 75 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat im Beutel

14 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nehmen Sie alle 12 Stunden den Inhalt eines Beutels (75 mg) Kalydeco Granulat ein.

Mischen Sie den gesamten Inhalt eines Beutels mit 5 ml einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit, die höchstens Raumtemperatur haben darf, und verzehren Sie diese Mischung vollständig.

Verzehren Sie die Mischung innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen, unmittelbar vor oder unmittelbar nach einer fetthaltigen Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit.

Brauchen Sie alle für 7 Tage vorgesehenen Dosen auf, bevor Sie eine neue Walletpackung anbrechen.

Morgens

Abends

SO MO DI MI DO FR SA

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0) 1923 437672

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/782/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Kalydeco 75 mg Granulat
Ivacaftor
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Kalydeco 150 mg Filmtabletten Ivacaftor

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kalydeco und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Kalydeco beachten?
3. Wie ist Kalydeco einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kalydeco aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kalydeco und wofür wird es angewendet?

Kalydeco enthält den Wirkstoff Ivacaftor. Ivacaftor wirkt auf der Ebene des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulators (CFTR), eines Proteins, das an der Zelloberfläche einen Kanal bildet, welcher die Bewegung kleinster Teilchen wie Chlorid-Ionen in die Zelle bzw. aus der Zelle ermöglicht. Durch Erbgutveränderungen (Mutationen), welche das CFTR-Gen (siehe unten) betreffen, sind die Bewegungen der Chlorid-Ionen bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) vermindert. Ivacaftor ermöglicht eine häufigere Öffnung von bestimmten abnormen CFTR-Proteinen. Dadurch werden die Bewegungen der Chlorid-Ionen in die Zelle bzw. aus der Zelle verbessert.

Kalydeco Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg und einer der folgenden Gating-Mutationen im *CFTR*-Gen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

Kalydeco-Tabletten sind außerdem angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vorliegt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Kalydeco beachten?

Kalydeco darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ivacaftor oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Kalydeco einnehmen.

- Ivacaftor ist nur bei Patienten anzuwenden, die mindestens eine der in Abschnitt 1 (Was ist Kalydeco und wofür wird es angewendet?) genannten Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen.
- Bei manchen Personen, die Ivacaftor erhalten haben, kam es zu erhöhten Leberenzymwerten im Blut. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu einem der folgenden Symptome kommt, da diese Anzeichen von Leberproblemen sein können:
 - Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch
 - Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes
 - Appetitlosigkeit
 - Übelkeit oder Erbrechen
 - Dunkler Urin

Ihr Arzt wird Ihre Leber vor und während der Behandlung mit Ivacaftor insbesondere im ersten Jahr und speziell dann, wenn Sie in der Vergangenheit erhöhte Leberenzymwerte hatten, anhand bestimmter Blutuntersuchungen kontrollieren.

- Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn Ihnen bekannt ist, dass bei Ihnen eine Leber- oder Nierenerkrankung vorliegt. Ihr Arzt muss die Dosis von Kalydeco eventuell anpassen, wenn bei Ihnen mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörungen bestehen (siehe auch Abschnitt 3, Wie ist Kalydeco einzunehmen?).
- Kalydeco wird nicht empfohlen bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben.
- Bei einigen Kindern und Jugendlichen, die Ivacaftor erhielten, wurden Anomalien der Augenlinse (Linsentrübung; Katarakt) festgestellt, die jedoch keine Auswirkungen auf das Sehvermögen hatten.
Ihr Arzt kann u. U. vor Therapiebeginn und während der Therapie mit Ivacaftor einige Augenuntersuchungen durchführen.

Kinder

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern unter 2 Jahren mit Gating-Mutationen angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob Ivacaftor bei diesen Kindern sicher und wirksam ist, sowie bei Personen unter 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation, da Ivacaftor bei diesen Patienten möglicherweise nicht wirksam ist.

Kalydeco-Tabletten sind für Kinder unter 6 Jahren nicht geeignet.

Einnahme von Kalydeco zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Bestimmte Arzneimittel können die Wirkung von Kalydeco beeinflussen oder die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöhen. Umgekehrt kann auch Kalydeco die Wirkung bestimmter anderer Arzneimittel beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Fluconazol, Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Telithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Rifampicin, Rifabutin, Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Antiepileptika zur Behandlung epileptischer Anfälle
- Pflanzliche Arzneimittel, nämlich Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam, Benzodiazepine zur Behandlung von Angststörungen, Schlaflosigkeit, Erregtheit etc.

- Ciclosporin, Tacrolimus, Immunsuppressiva, die nach einer Organtransplantation angewendet werden
- Digoxin, Herzglykoside zur Behandlung einer leichten bis mäßigen Herzschwäche mit Stauungszeichen (dekompensierte Herzinsuffizienz) und einer Herzrhythmusstörung, die als Vorhofflimmern bezeichnet wird
- Warfarin, Antikoagulantien zur Verhinderung der Entstehung bzw. der Größenzunahme von Blutgerinnseln im Blut und in den Blutgefäßen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der genannten Arzneimittel anwenden. Ihr Arzt wird möglicherweise Ihre Dosis anpassen oder zusätzliche Kontrollen durchführen.

Einnahme von Kalydeco zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Behandlung mit Kalydeco ist auf Nahrungsmittel, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, zu verzichten, da diese die Exposition gegenüber Ivacaftor im Körper erhöhen können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Es könnte besser sein, die Anwendung von Kalydeco während der Schwangerschaft zu vermeiden, wenn es möglich ist, und Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, was für Sie und Ihr Kind am besten ist.

Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Wenn Sie beabsichtigen, zu stillen, fragen Sie vor der Einnahme von Kalydeco Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird entscheiden, ob es für Sie empfehlenswert ist, entweder das Stillen zu beenden oder die Ivacaftor-Therapie abzubrechen. Dabei wird Ihr Arzt den Nutzen des Stillens für das Kind und den Nutzen der Therapie für Sie gegeneinander abwägen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kalydeco kann Schwindel hervorrufen. Führen Sie so lange kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, bis Sie sicher sind, dass dies bei Ihnen nicht der Fall ist.

Kalydeco enthält Lactose

Bitte nehmen Sie Kalydeco daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Kalydeco einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 150-mg-Tablette alle 12 Stunden (insgesamt 2 Tabletten: 300 mg täglich), die zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden soll. Sie müssen weiterhin alle Arzneimittel anwenden, die Sie bisher angewendet haben, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie an, bestimmte Arzneimittel abzusetzen.

Wenn Sie mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörungen haben, muss Ihr Arzt Ihre Dosis Kalydeco eventuell reduzieren, da Ihre Leber Ivacaftor nicht so schnell abbaut, wie dies bei Personen mit normaler Leberfunktion der Fall ist.

- Mittelschwere Leberfunktionsstörungen: Die Dosis kann auf eine 150-mg-Tablette einmal täglich reduziert werden.
- Schwere Leberfunktionsstörungen: Die Anwendung wird zwar nicht empfohlen, aber es liegt im Ermessen Ihres Arztes, ob die Anwendung dieses Arzneimittels bei Ihnen dennoch angemessen ist. In diesem Fall muss die Dosis auf eine 150-mg-Tablette jeden zweiten Tag reduziert werden.

Kalydeco ist zum Einnehmen.

Die Tablette ist im Ganzen zu schlucken. Sie darf nicht zerteilt, zerkaut oder aufgelöst werden.

Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete oder Eier enthaltende Mahlzeiten. Weitere fetthaltige Nahrungsmittel sind:

- Käse, Vollmilch, Molkereiprodukte aus Vollmilch, Joghurt, Schokolade
- Fleisch, öliger Fisch
- Avocados, Hummus, Sojaprodukte (Tofu)
- Nüsse, fetthaltige Snackriegel oder Getränke

Wenn Sie eine größere Menge von Kalydeco eingenommen haben, als Sie sollten

Es kann bei Ihnen zu Nebenwirkungen kommen, einschließlich der in Abschnitt 4 weiter unten genannten. In diesem Fall wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker und fragen Sie diesen um Rat. Sie sollten Ihr Arzneimittel und diese Packungsbeilage möglichst dabei haben.

Wenn Sie die Einnahme von Kalydeco vergessen haben

Holen Sie die vergessene Einnahme nach, wenn seit der vergessenen Einnahme weniger als 6 Stunden vergangen sind. Andernfalls warten Sie bis zu Ihrer nächsten planmäßigen Einnahme wie üblich. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Dosis vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Kalydeco abbrechen

Nehmen Sie Kalydeco so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen empfiehlt. Setzen Sie es nicht ohne ärztliche Anweisung ab. Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Bauchschmerzen und erhöhte Leberenzymwerte im Blut. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn irgendeine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektion der oberen Atemwege (Erkältung), einschließlich Halsschmerzen und verstopfte Nase
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Durchfall
- Hautausschlag
- Veränderungen der Art der im Schleim vorkommenden Bakterien

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Laufende Nase
- Ohrenscherzen, Beschwerden im Ohr
- Ohrgeräusche
- Rötung im Inneren des Ohres
- Innenohrstörungen (Schwindelgefühl oder Drehschwindel)
- Verstopfte Nasennebenhöhlen
- Rötung des Rachens
- Gutartige Knoten in der Brust

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verstopfte Ohren
- Entzündung der Brustdrüse
- Vergrößerung der Brust bei Männern
- Veränderungen der Brustwarzen, schmerzende Brustwarzen

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Die bei Kindern beobachteten Nebenwirkungen sind ähnlich wie die Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Jugendlichen. Erhöhte Leberenzymwerte im Blut treten bei kleinen Kindern jedoch häufiger auf.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kalydeco aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Packung nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kalydeco enthält

- Der Wirkstoff ist Ivacaftor. Eine Filmtablette enthält 150 mg Ivacaftor.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 – Kalydeco enthält Lactose), Hypromelloseacetatsuccinat, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat (Ph. Eur.).
 - Filmüberzug: Poly(vinylalkohol); Titandioxid (E171); Macrogol 3350; Talkum; Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132) und Carnaubawachs.
 - Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol und Ammoniumhydroxid.

Wie Kalydeco aussieht und Inhalt der Packung

Kalydeco 150 mg Filmtabletten sind hellblau, kapselförmig, 16,5 mm x 8,4 mm groß, auf der einen Seite mit dem Aufdruck „V 150“ in schwarzer Tinte versehen und auf der anderen Seite unbedruckt.

Kalydeco steht in folgenden Packungsgrößen zur Verfügung:

- Blisterpackung mit 56 Filmtabletten
- Flasche mit 56 Filmtabletten

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London W2 6BD

Vereinigtes Königreich

Tel.: +44 (0) 1923 437672

Hersteller:
Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Kalydeco 50 mg Granulat im Beutel

Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel

Ivacaftor

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kalydeco und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Kalydeco einnimmt?
3. Wie ist Kalydeco einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kalydeco aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kalydeco und wofür wird es angewendet?

Kalydeco enthält den Wirkstoff Ivacaftor. Ivacaftor wirkt auf der Ebene des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulators (CFTR), eines Proteins, das an der Zelloberfläche einen Kanal bildet, welcher die Bewegung kleinster Teilchen wie Chlorid-Ionen in die Zelle bzw. aus der Zelle ermöglicht. Durch Erbgutveränderungen (Mutationen), welche das *CFTR*-Gen (siehe unten) betreffen, sind die Bewegungen der Chlorid-Ionen bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) vermindert. Ivacaftor ermöglicht eine häufigere Öffnung von bestimmten abnormen CFTR-Proteinen. Dadurch werden die Bewegungen der Chlorid-Ionen in die Zelle bzw. aus der Zelle verbessert.

Kalydeco Granulat wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg und einer der folgenden Gating-Mutationen im *CFTR*-Gen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Kalydeco einnimmt?

Kalydeco darf von Ihrem Kind nicht eingenommen werden,

- wenn Ihr Kind allergisch gegen Ivacaftor oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes, bevor Ihr Kind Kalydeco einnimmt.

- Ivacaftor ist nur bei Patienten anzuwenden, die mindestens eine der in Abschnitt 1 (Was ist Kalydeco und wofür wird es angewendet?) genannten Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen.
- Bei manchen Personen, die Ivacaftor erhalten haben, kam es zu erhöhten Leberenzymwerten im Blut. Informieren Sie sofort den Arzt Ihres Kindes, wenn es bei Ihrem Kind zu einem der folgenden Symptome kommt, da diese Anzeichen von Leberproblemen sein können:
 - Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch
 - Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes
 - Appetitlosigkeit
 - Übelkeit oder Erbrechen
 - Dunkler Urin

Der Arzt Ihres Kindes wird die Leber Ihres Kindes vor und während der Behandlung mit Ivacaftor insbesondere im ersten Jahr und speziell dann, wenn es in der Vergangenheit erhöhte Leberenzymwerte hatte, anhand bestimmter Blutuntersuchungen kontrollieren.

- Sprechen Sie bitte mit dem Arzt Ihres Kindes, wenn Ihnen bekannt ist, dass bei Ihrem Kind eine Leber- oder Nierenerkrankung vorliegt. Der Arzt Ihres Kindes muss die Dosis von Kalydeco eventuell anpassen, wenn bei Ihrem Kind mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörungen bestehen (siehe auch Abschnitt 3, Wie ist Kalydeco einzunehmen?).
- Kalydeco wird nicht empfohlen bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben.
- Bei einigen Kindern und Jugendlichen, die Ivacaftor erhielten, wurden Anomalien der Augenlinse (Linsentrübung; Katarakt) festgestellt, die jedoch keine Auswirkungen auf das Sehvermögen hatten.
Der Arzt Ihres Kindes kann u. U. vor Therapiebeginn und während der Therapie mit Ivacaftor einige Augenuntersuchungen durchführen.

Kinder

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern unter 2 Jahren mit Gating-Mutationen, da nicht bekannt ist, ob Ivacaftor bei diesen Kindern sicher und wirksam ist.

Einnahme von Kalydeco zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel anzuwenden.

Bestimmte Arzneimittel können die Wirkung von Kalydeco beeinflussen oder die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen erhöhen. Umgekehrt kann auch Kalydeco die Wirkung bestimmter anderer Arzneimittel beeinflussen.

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes, wenn es eines der folgenden Arzneimittel einnimmt:

- Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Fluconazol, Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Telithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Rifampicin, Rifabutin, Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Antiepileptika zur Behandlung epileptischer Anfälle
- Pflanzliche Arzneimittel, nämlich Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam, Benzodiazepine zur Behandlung von Angststörungen, Schlaflosigkeit, Erregtheit etc.
- Ciclosporin, Tacrolimus, Immunsuppressiva, die nach einer Organtransplantation angewendet werden

- Digoxin, Herzglykoside zur Behandlung einer leichten bis mäßigen Herzschwäche mit Stauungszeichen (dekompensierte Herzinsuffizienz) und einer Herzrhythmusstörung, die als Vorhofflimmern bezeichnet wird
- Warfarin, Antikoagulantien zur Verhinderung der Entstehung bzw. der Größenzunahme von Blutgerinnseln im Blut und in den Blutgefäßen

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes, wenn es eines der genannten Arzneimittel anwendet. Der Arzt Ihres Kindes wird möglicherweise seine Dosis anpassen oder zusätzliche Kontrollen durchführen.

Einnahme von Kalydeco zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Behandlung mit Kalydeco ist auf Nahrungsmittel, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, zu verzichten, da diese die Exposition gegenüber Ivacaftor im Körper Ihres Kindes erhöhen können.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kalydeco kann bei Ihrem Kind Schwindel hervorrufen. Es wird empfohlen, dass Ihr Kind nicht Fahrrad fährt und keine sonstigen Tätigkeiten ausführt, die seine volle Aufmerksamkeit erfordern, außer Sie sind sich sicher, dass Ihr Kind nicht von Schwindel betroffen ist.

Kalydeco enthält Lactose

Bitte geben Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind erst nach Rücksprache mit dem Arzt Ihres Kindes, wenn Ihnen bekannt ist, dass es unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leidet.

3. Wie ist Kalydeco einzunehmen?

Geben Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind immer genau nach Absprache mit dem Arzt Ihres Kindes. Fragen Sie beim Arzt Ihres Kindes nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Der Arzt Ihres Kindes wird die für Ihr Kind richtige Dosis festlegen. Ihr Kind muss weiterhin alle seine Arzneimittel anwenden, es sei denn, der Arzt Ihres Kindes weist es an, bestimmte Arzneimittel abzusetzen.

Dosierungsempfehlungen für Ivacaftor finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1. Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren		
Körpergewicht	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
Weniger als 14 kg	Ein Beutel 50 mg Granulat alle 12 Stunden einzunehmen zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg
14 kg bis weniger als 25 kg	Ein Beutel 75 mg Granulat alle 12 Stunden einzunehmen zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg
Ab 25 kg	Siehe Gebrauchsinformation zu Kalydeco Tabletten	

Wenn Ihr Kind mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörungen hat, muss der Arzt Ihres Kindes die Dosis Kalydeco eventuell reduzieren, da die Leber Ihres Kindes Ivacaftor nicht so schnell abbaut, wie dies bei Kindern mit normaler Leberfunktion der Fall ist.

- Mittelschwere Leberfunktionsstörungen: Die Dosis kann auf einen Beutel einmal täglich reduziert werden (50 mg bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 14 kg und 75 mg bei Kindern mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg).
- Schwere Leberfunktionsstörungen: Die Anwendung wird zwar nicht empfohlen, aber es liegt im Ermessen des Arztes Ihres Kindes, ob die Anwendung dieses Arzneimittels bei Ihrem Kind dennoch angemessen ist. In diesem Fall muss die Dosis auf einen Beutel jeden zweiten Tag reduziert werden (50 mg bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 14 kg und 75 mg bei Kindern mit einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg).

Kalydeco ist zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

So geben Sie Kalydeco Ihrem Kind:

- Halten Sie den Granulat-Beutel mit der Schnittlinie nach oben.
- Schütteln Sie den Beutel vorsichtig, damit sich der gesamte Inhalt im unteren Teil des Beutels befindet.
- Reißen oder schneiden Sie den Beutel entlang der Schnittlinie auf.
- Mischen Sie den gesamten Inhalt eines Beutels mit 5 ml einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Beispiele für altersgerechte weiche Speisen oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst oder Gemüse, Joghurt, Apfelmus, Wasser, Milch oder Fruchtsaft.
- Geben Sie die zubereitete Arzneimittel-Mischung umgehend Ihrem Kind. Wenn dies nicht möglich ist, muss die Gabe spätestens innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen erfolgt sein. Generell sollten Sie jedoch darauf achten, dass die Mischung unverzüglich und vollständig verzehrt wird.
- Unmittelbar vor oder unmittelbar nach der Einnahme ist von Ihrem Kind eine fetthaltige Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit zu verzehren (Beispiele siehe unten).

Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete oder Eier enthaltende Mahlzeiten. Weitere fetthaltige Nahrungsmittel sind:

- Käse, Vollmilch, Molkereiprodukte aus Vollmilch, Joghurt, Schokolade
- Fleisch, öliger Fisch
- Avocados, Hummus, Sojaprodukte (Tofu)
- Nüsse, fetthaltige Snackriegel oder Getränke

Wenn Ihr Kind eine größere Menge von Kalydeco eingenommen hat, als es sollte

Es kann bei Ihrem Kind zu Nebenwirkungen kommen, einschließlich der in Abschnitt 4 weiter unten genannten. In diesem Fall wenden Sie sich bitte an den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker und fragen Sie diesen um Rat. Sie sollten das Arzneimittel Ihres Kindes und diese Packungsbeilage möglichst dabei haben.

Wenn Sie vergessen haben, Ihrem Kind Kalydeco zu geben

Holen Sie die vergessene Gabe nach, wenn seit der vergessenen Einnahme weniger als 6 Stunden vergangen sind. Andernfalls warten Sie bis zur nächsten planmäßigen Einnahme wie üblich. Geben Sie Ihrem Kind nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Dosis vergessen haben.

Wenn Sie die Gabe von Kalydeco bei Ihrem Kind abbrechen

Geben Sie Ihrem Kind Kalydeco so lange, wie der Arzt Ihres Kindes es empfiehlt. Setzen Sie es nicht ohne Anweisung durch den Arzt Ihres Kindes ab. Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Bauchschmerzen und erhöhte Leberenzymwerte im Blut. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn bei Ihrem Kind irgendeine dieser Nebenwirkungen auftritt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektion der oberen Atemwege (Erkältung), einschließlich Halsschmerzen und verstopfte Nase
- Kopfschmerzen
- Schwindel

- Durchfall
- Hautausschlag
- Veränderungen der Art der im Schleim vorkommenden Bakterien

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Laufende Nase
- Ohrenscherzen, Beschwerden im Ohr
- Ohrgeräusche
- Rötung im Inneren des Ohres
- Innenohrstörungen (Schwindelgefühl oder Drehschwindel)
- Verstopfte Nasennebenhöhlen
- Rötung des Rachens
- Gutartige Knoten in der Brust

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verstopfte Ohren
- Entzündung der Brustdrüse
- Vergrößerung der Brust bei Männern
- Veränderungen der Brustwarzen, schmerzende Brustwarzen

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Die bei Kindern beobachteten Nebenwirkungen sind ähnlich wie die Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Jugendlichen. Erhöhte Leberenzymwerte im Blut treten bei kleinen Kindern jedoch häufiger auf.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kalydeco aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Packung nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Die Mischung ist nach dem Mischen nachweislich 1 Stunde stabil.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kalydeco enthält

- Kalydeco 50 mg Granulat im Beutel: Der Wirkstoff ist Ivacaftor. Ein Beutel enthält 50 mg Ivacaftor.
- Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel: Der Wirkstoff ist Ivacaftor. Ein Beutel enthält 75 mg Ivacaftor.
- Die sonstigen Bestandteile sind: hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Hypromelloseacetatsuccinat, Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2 – Kalydeco enthält Lactose), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.), Sucralose und Natriumdodecylsulfat.

Wie Kalydeco aussieht und Inhalt der Packung

Bei Kalydeco 50 mg Granulat im Beutel handelt es sich um ein weißes bis fast weißes Granulat.
Bei Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel handelt es sich um ein weißes bis fast weißes Granulat.

Das Granulat steht in Beuteln zur Verfügung.

- Die Packung enthält 56 Beutel (4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln)

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:
Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0) 1923 437672

Hersteller:
Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

ANHANG IV
GRÜNDE FÜR EINE WEITERE VERLÄNGERUNG

Gründe für eine weitere Verlängerung

Auf der Grundlage der Daten, die seit der Erteilung der Zulassung verfügbar geworden sind, ist der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Kalydeco positiv bleibt. Er vertritt aber die Auffassung, dass das Sicherheitsprofil aus folgenden Gründen eng zu überwachen ist:

Eine nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) der Kategorie 1 läuft derzeit. Die vierte jährliche Auswertung wird bis Dezember 2016 abgeschlossen, wobei der Abschlussbericht bis Dezember 2017 vorgelegt werden wird. Die Langzeitsicherheit wird als zentrales Element zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels angesehen, und daher ist eine zweite Verlängerung erforderlich.