

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 75 mg filmomhulde tabletten
Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kalydeco 75 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg ivacaftor.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 83,6 mg lactosemonohydraat.

Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ivacaftor.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 167,2 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Kalydeco 75 mg filmomhulde tabletten

Lichtblauwe, capsulevormige filmomhulde tabletten, bedrukt met “V 75” in zwarte inkt aan één kant en zonder opdruk aan de andere kant (12,7 mm × 6,8 mm in gemodificeerde tabletvorm).

Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten

Lichtblauwe, capsulevormige filmomhulde tabletten, bedrukt met “V 150” in zwarte inkt aan één kant en zonder opdruk aan de andere kant (16,5 mm × 8,4 mm in gemodificeerde tabletvorm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kalydeco tabletten zijn geïndiceerd:

- als monotherapie voor de behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van 25 kg of meer met cystische fibrose (CF), die een *R117H-CFTR*-mutatie of één van de volgende ‘gating-’ (klasse-III-)mutaties in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*-gen hebben: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* of *S549R* (zie rubriek 4.4 en 5.1).
- in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor tabletten voor de behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder met cystische fibrose (CF), die

homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie of die heterozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie en één van de volgende mutaties hebben in het *CFTR*-gen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* en *3849+10kbC→T*.

- in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor tabletten voor de behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder met cystische fibrose (CF) die ten minste één *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen hebben (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Kalydeco dient uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van cystische fibrose. Wanneer het genotype van de patiënt niet bekend is, dient alvorens te beginnen met de behandeling een accurate en gevalideerde genotyperingsmethode te worden uitgevoerd om de aanwezigheid van een geïndiceerde mutatie in het *CFTR*-gen (zie rubriek 4.1) te bevestigen. De fase van de poly-T-variant die met de *R117H*-mutatie wordt geïdentificeerd, dient te worden bepaald conform lokale klinische aanbevelingen.

Dosering

Volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder moeten gedoseerd worden volgens Tabel 1.

Tabel 1: Doseringsadvies

	Ochtend	Avond
Ivacaftor als monotherapie		
6 jaar en ouder, ≥ 25 kg	Eén ivacaftor 150 mg tablet	Eén ivacaftor 150 mg tablet
Ivacaftor in combinatie met tezacaftor/ivacaftor		
6 jaar tot < 12 jaar, < 30 kg	Eén tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg tablet	Eén ivacaftor 75 mg tablet
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Eén tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tablet	Eén ivacaftor 150 mg tablet
12 jaar en ouder	Eén tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tablet	Eén ivacaftor 150 mg tablet
Ivacaftor in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 jaar tot < 12 jaar, < 30 kg	Twee ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg tabletten	Eén ivacaftor 75 mg tablet
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Twee ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg tabletten	Eén ivacaftor 150 mg tablet
12 jaar en ouder	Twee ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg tabletten	Eén ivacaftor 150 mg tablet

De ochtend- en de avonddosis moeten met een tussentijd van ongeveer 12 uur en met vetbevattend voedsel worden ingenomen (zie Wijze van toediening).

Vergeten dosis

Als er 6 uur of minder is verstreken sinds de vergeten ochtend- of avonddosis, moet de patiënt worden geadviseerd de vergeten dosis zo snel mogelijk in te nemen en vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke, geplande tijdstip in te nemen. Indien meer dan 6 uur verstreken is sinds het tijdstip waarop de dosis doorgaans wordt ingenomen, moet de patiënt worden geïnstrueerd om te wachten tot de volgende, geplande dosis.

Patiënten die Kalydeco in een combinatieschema krijgen, moet worden geadviseerd niet meer dan één dosis van elk geneesmiddel op hetzelfde moment in te nemen.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers

Bij gelijktijdige toediening met matige of sterke remmers van CYP3A, hetzij als monotherapie hetzij in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, dient de dosis te worden verlaagd. Doseringsintervallen dienen te worden aangepast in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Tabel 2: Doseringsadvies voor gelijktijdig gebruik met matige of sterke CYP3A-remmers

	Matige CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmers
Ivacaftor als monotherapie		
6 jaar en ouder, ≥ 25 kg	Eén ochtendtablet ivacaftor 150 mg eenmaal daags. Geen avonddosis.	Eén ochtendtablet ivacaftor 150 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis.
Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor		
6 jaar tot < 12 jaar, < 30 kg	Wissel elke ochtend af: - één tablet tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg de eerste dag - één tablet ivacaftor 75 mg de volgende dag Blijf de tabletten elke dag afwisselen. Geen avonddosis.	Eén ochtendtablet tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis.
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Wissel elke ochtend af: - één tablet tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg eenmaal daags de eerste dag - één tablet ivacaftor 150 mg de volgende dag Blijf de tabletten elke dag afwisselen. Geen avonddosis.	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis.
12 jaar en ouder	Wissel elke ochtend af: - één tablet tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg de eerste dag - één tablet ivacaftor 150 mg de volgende dag Blijf de tabletten elke dag afwisselen. Geen avonddosis.	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis.
Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 jaar tot < 12 jaar, <30 kg	Wissel elke ochtend af: - twee tabletten ivacaftor 37,5 mg/ tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg de eerste dag - één tablet ivacaftor 75 mg de volgende dag Blijf de tabletten elke dag afwisselen. Geen avonddosis.	Twee ochtendtabletten ivacaftor 37,5 mg/ tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis.

	Matige CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmers
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Wissel elke ochtend af: <ul style="list-style-type: none"> - twee tabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg de eerste dag - één tablet ivacaftor 150 mg de volgende dag Blijf de tabletten elke dag afwisselen. Geen avonddosis.	Twee ochtendtabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis.
12 jaar en ouder	Wissel elke ochtend af: <ul style="list-style-type: none"> - twee tabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg de eerste dag - één tablet ivacaftor 150 mg de volgende dag Blijf de tabletten elke dag afwisselen. Geen avonddosis.	Twee ochtendtabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over oudere patiënten die met ivacaftor werden behandeld (toegediend als monotherapie of in een combinatieschema). Een specifieke dosisaanpassing voor deze patiëntenpopulatie wordt niet nodig geacht (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Het is raadzaam voorzichtig te zijn bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan of gelijk aan 30 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) is geen dosisaanpassing nodig voor ivacaftor als monotherapie of in een combinatieschema.

Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) dient de dosis ivacaftor als monotherapie te worden verlaagd naar 150 mg eenmaal daags.

Voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) moet de dosis ivacaftor als monotherapie worden verlaagd naar 150 mg om de andere dag of minder vaak.

Voor gebruik als avonddosis in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor zie Tabel 3 voor aanbevelingen betreffende het doseringsschema.

Tabel 3: Doseringaanbevelingen voor patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis

	Matig (Child-Pugh-klasse B)	Ernstig (Child-Pugh-klasse C)
Ivacaftor als monotherapie		
6 jaar en ouder, ≥ 25 kg	Eén ochtendtablet ivacaftor 150 mg eenmaal daags. Geen avonddosis.	Gebruik niet aanbevolen tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik: één ochtendtablet ivacaftor 150 mg om de andere dag of minder vaak. Het doseringsinterval dient te worden aangepast in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis.
Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor		
6 jaar tot < 12 jaar, < 30 kg	Eén ochtendtablet tezacaftor 50 mg/ ivacaftor 75 mg eenmaal daags. Geen avonddosis.	Gebruik niet aanbevolen tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik: één ochtendtablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg eenmaal daags of minder vaak. Het doseringsinterval dient te worden aangepast in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis.
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg eenmaal daags. Geen avonddosis.	Gebruik niet aanbevolen tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik: één ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags of minder vaak. Het doseringsinterval dient te worden aangepast in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis.
12 jaar en ouder	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ ivacaftor 150 mg eenmaal daags. Geen avonddosis.	Gebruik niet aanbevolen tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik: één ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags of minder vaak. Het doseringsinterval dient te worden aangepast in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis.

	Matig (Child-Pugh-klasse B)	Ernstig (Child-Pugh-klasse C)
Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 jaar tot < 12 jaar, < 30 kg	<p>Gebruik niet aanbevolen. Het gebruik mag alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's.</p> <p>Bij gebruik: wissel elke dag af tussen twee ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg tabletten en één ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/ elexacaftor 50 mg tablet.</p> <p>Geen avonddosis.</p>	Mag niet worden gebruikt.
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	<p>Gebruik niet aanbevolen. Het gebruik mag alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's.</p> <p>Bij gebruik: wissel elke dag af tussen twee ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg tabletten en één ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg tablet.</p> <p>Geen avonddosis.</p>	Mag niet worden gebruikt.
12 jaar en ouder	<p>Gebruik niet aanbevolen. Het gebruik mag alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's.*</p> <p>Bij gebruik: wissel elke dag af tussen twee ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg tabletten en één ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg tablet.</p> <p>Geen avonddosis.</p>	Mag niet worden gebruikt.*

* Zie rubriek 4.4 en 4.8

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ivacaftor zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 4 maanden als monotherapie, noch in combinatie met tezacaftor/ivacaftor bij kinderen jonger dan 6 jaar noch in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bij kinderen jonger dan 6 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van patiënten jonger dan 6 jaar met een *R117H*-mutatie in het *CFTR*-gen. De beschikbare gegevens van patiënten van 6 jaar en ouder worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden de tabletten in hun geheel door te slikken. De tabletten mogen vóór het doorslikken niet gekauwd, fijngemaakt of gebroken worden omdat er momenteel geen klinische gegevens beschikbaar zijn die andere toedieningswijzen ondersteunen.

Ivacaftor tabletten dienen te worden ingenomen met vetbevattend voedsel.

Voedsel of drank die grapefruit bevat, dient te worden vermeden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alleen patiënten met CF die een *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* ‘gating-’ (klasse-III-), *G970R* of *R117H*-mutatie in ten minste één allel van het *CFTR*-gen hadden, werden opgenomen in onderzoeken 1, 2, 5 en 6 (zie rubriek 5.1).

In onderzoek 5 werden vier patiënten met de *G970R*-mutatie opgenomen. Bij drie van de vier patiënten was de verandering in de zweetchloridetest < 5 mmol/l en deze groep toonde geen klinisch relevante verbetering in FEV₁ na 8 weken behandeling. Bij patiënten met de *G970R*-mutatie van het *CFTR*-gen kon de klinische werkzaamheid niet worden vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheidsresultaten uit een fase 2-onderzoek bij patiënten met CF die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen toonden geen statistisch significant verschil in FEV₁ aan gedurende een 16 weken durende behandeling met ivacaftor in vergelijking met placebo (zie rubriek 5.1). Daarom wordt het gebruik van ivacaftor als monotherapie bij deze patiënten niet aanbevolen.

Voor patiënten met een *R117H-7T*-mutatie die gepaard ging met minder ernstige ziekte waren er minder aanwijzingen voor een positief effect van ivacaftor in onderzoek 6 (zie rubriek 5.1).

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor mag niet worden voorgeschreven aan patiënten met CF die heterozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie en een tweede *CFTR*-mutatie hebben die niet wordt vermeld in rubriek 4.1.

Verhoogde transaminasen en leverletsel

Bij een patiënt met cirrose en portale hypertensie werd tijdens de behandeling met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor leverfalen resulterend in transplantatie gemeld. Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten met reeds bestaande gevorderde leverziekte (bijv. cirrose, portale hypertensie) en alleen als verwacht wordt dat de voordelen zullen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik moeten deze patiënten na aanvang van de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Matige verhogingen van transaminase (alanineaminotransferase [ALAT] of aspartaataminotransferase [ASAT]) komen vaak voor bij patiënten met CF. Transaminaseverhogingen zijn waargenomen bij

sommige patiënten die met ivacaftor als monotherapie en in combinatieschema's met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor werden behandeld. Bij patiënten die behandeld werden met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor gingen deze verhogingen soms gepaard met gelijktijdige verhogingen in totaalbilirubine. Daarom worden voor alle patiënten beoordelingen van transaminasen (ALAT en ASAT) en totaalbilirubine aanbevolen voorafgaand aan het opstarten van ivacaftor, elke 3 maanden tijdens het eerste behandelingsjaar en daarna jaarlijks. Voor alle patiënten met een voorgeschiedenis van leverziekte of transaminaseverhogingen moet een frequentere controle van de leverfunctietests overwogen worden. In het geval van significante transaminaseverhogingen (bijv. patiënten met ALAT of ASAT > 5 × de bovengrens van de normaalwaarde [ULN], of ALAT of ASAT > 3 × ULN met bilirubine > 2 × ULN) moet de toediening worden onderbroken en dienen de laboratoriumonderzoeken nauwlettend te worden gevolgd totdat de afwijkingen zijn verdwenen. Na normalisatie van de transaminaseverhogingen moeten de voordelen en risico's van hervatting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Het gebruik van ivacaftor, hetzij als monotherapie, hetzij in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor, wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen groter zijn dan de risico's. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mogen niet worden behandeld met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (zie Tabel 3 en rubriek 4.2 en 5.2).

Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis wordt het gebruik van ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor niet aanbevolen. De behandeling mag alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als het wordt gebruikt, moet het met voorzichtigheid worden gebruikt in een verlaagde dosis (zie Tabel 3 en rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Het is raadzaam voorzichtig te zijn met het gebruik van ivacaftor, hetzij als monotherapie, hetzij in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten na orgaantransplantatie

Ivacaftor, hetzij als monotherapie, hetzij in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, is niet onderzocht bij patiënten met CF die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. Gebruik bij transplantatiepatiënten wordt daarom niet aanbevolen. Voor interacties met ciclosporine of tacrolimus, zie rubriek 4.5.

Voorvallen van rash

De incidentie van voorvallen van rash bij gebruik van ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor lag hoger bij vrouwen dan bij mannen, in het bijzonder bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruikten. Het kan niet worden uitgesloten dat hormonale anticonceptiva een rol spelen bij het optreden van rash. Voor patiënten die hormonale anticonceptiva gebruiken en rash ontwikkelen, moet overwogen worden om de behandeling met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en hormonale anticonceptiva te onderbreken. Nadat de rash is verdwenen, moet overwogen worden of het aangewezen is om ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor te hervatten zonder hormonale anticonceptiva. Als de rash niet opnieuw optreedt, kan overwogen worden om hormonale anticonceptiva te hervatten (zie rubriek 4.8).

Interacties met geneesmiddelen

CYP3A-inductoren

De blootstelling aan ivacaftor neemt aanzienlijk af en de verwachting is dat de blootstelling aan elexacaftor en tezacaftor afneemt door gelijktijdig gebruik van CYP3A-inductoren, wat mogelijk tot het verlies van werkzaamheid van ivacaftor kan leiden. Daarom wordt gelijktijdige toediening van ivacaftor (als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) met sterke CYP3A-inductoren niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

CYP3A-remmers

De blootstelling aan ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor neemt toe bij gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A-remmers. De dosis ivacaftor (als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) moet worden aangepast bij gelijktijdig gebruik met sterke of matige CYP3A-remmers (zie Tabel 2 en rubriek 4.2 en 4.5).

Pediatrische patiënten

Gevalen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglenzen/cataract zonder impact op het gezichtsvermogen zijn gemeld bij pediatrische patiënten die behandeld werden met ivacaftor en met ivacaftor-bevattende behandelingschema's. Hoewel in sommige gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals het gebruik van corticosteroïden en blootstelling aan straling), kan een mogelijk risico verbonden met de behandeling met ivacaftor niet worden uitgesloten. Bij pediatriche patiënten die met de ivacaftorbehandeling starten, hetzij als monotherapie, hetzij in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, is oftalmologisch onderzoek voorafgaand aan en tijdens de behandeling aanbevolen (zie rubriek 5.3).

Lactosegehalte

Kalydeco bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ivacaftor is een substraat van CYP3A4 en CYP3A5. Het is een zwakke remmer van CYP3A en P-gp en een potentiële remmer van CYP2C9. Uit in-vitro-onderzoek is gebleken dat ivacaftor geen substraat is voor P-gp.

Geneesmiddelen die de farmacokinetiek van ivacaftor beïnvloeden

CYP3A-inductoren

Door gelijktijdige toediening van ivacaftor met rifampicine, een sterke CYP3A-inductor, werd de blootstelling aan ivacaftor (AUC) met 89% verlaagd en werd de blootstelling aan hydroxymethyl-ivacaftor (M1) in mindere mate dan ivacaftor verlaagd. Gelijktijdige toediening van ivacaftor (als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) met sterke CYP3A-inductoren, zoals rifampicine, rifabutine,

fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen wanneer ivacaftor (als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) wordt gebruikt met matige of zwakke inductoren van CYP3A.

CYP3A-remmers

Ivacaftor is een gevoelig CYP3A-substraat. Door gelijktijdige toediening met ketoconazol, een sterke CYP3A-remmer, werd de blootstelling aan ivacaftor 8,5 keer verhoogd (gemeten als oppervlakte onder de curve [AUC]) en werd blootstelling aan M1 in mindere mate verhoogd dan ivacaftor. Een verlaging van de ivacaftor-dosis (als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) wordt aanbevolen voor gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromycine en claritromycine (zie Tabel 2 en rubriek 4.2 en 4.4).

Gelijktijdige toediening met fluconazol, een matige CYP3A-remmer, verhoogde de blootstelling aan ivacaftor met 3 keer en verhoogde de blootstelling aan M1 in mindere mate dan ivacaftor. Een verlaging van de dosis ivacaftor (als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) wordt aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig matige CYP3A-remmers, zoals fluconazol, erytromycine en verapamil, innemen (zie Tabel 2 en rubriek 4.2 en 4.4).

Gelijktijdige toediening van ivacaftor met grapefruitsap, dat één of meer componenten bevat die CYP3A matig remmen, kan de blootstelling aan ivacaftor verhogen. Voedsel of drank die grapefruit bevat, dient te worden vermeden tijdens behandeling met ivacaftor (als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor; zie rubriek 4.2).

Mogelijke interactie van ivacaftor met transporteiwitten

Uit in-vitro-onderzoek is gebleken dat ivacaftor geen substraat is voor OATP1B1 of OATP1B3. *In vitro* zijn ivacaftor en de metabolieten ervan substraten van BCRP. Door de hoge intrinsieke permeabiliteit en beperkte waarschijnlijkheid dat ivacaftor intact wordt uitgescheiden, wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van BCRP-remmers de blootstelling aan ivacaftor en M1-IVA niet wijzigt, terwijl elke mogelijke wijziging van de blootstelling aan M6-IVA naar verwachting niet klinisch relevant is.

Ciprofloxacin

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met ivacaftor had geen invloed op de blootstelling van ivacaftor. Dosisaanpassing is niet nodig wanneer ivacaftor (als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) gelijktijdig wordt toegediend met ciprofloxacin.

Geneesmiddelen die door ivacaftor worden beïnvloed

Toediening van ivacaftor kan de systemische blootstelling verhogen aan geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van CYP2C9 en/of P-gp en/of CYP3A, waardoor het therapeutische effect en de bijwerkingen ervan kunnen toenemen of langer kunnen aanhouden.

CYP2C9-substraten

Ivacaftor kan CYP2C9 remmen. Daarom wordt controle van de *International Normalised Ratio* (INR) aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening van warfarine met ivacaftor (als monotherapie of in een

combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Andere geneesmiddelen waaraan de blootstelling verhoogd kan zijn, zijn glimepiride en glipizide. Deze geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Digoxine en andere P-gp substraten

Gelijktijdige toediening met digoxine, een gevoelig P-gp substraat, resulteerde in een 1,3-voudige verhoging van de blootstelling aan digoxine, wat overeenkomt met een zwakke remming van P-gp door ivacaftor. Toediening van ivacaftor (als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) kan de systemische blootstelling verhogen aan geneesmiddelen die gevoelige substraten van P-gp zijn, waardoor het therapeutische effect en de bijwerkingen ervan kunnen toenemen of langer kunnen aanhouden. Bij gelijktijdig gebruik met digoxine of andere substraten van P-gp met een smalle therapeutische breedte, zoals ciclosporine, everolimus, sirolimus of tacrolimus, is voorzichtigheid geboden en wordt controle op passende wijze aanbevolen.

CYP3A-substraten

Door gelijktijdige toediening met (oraal) midazolam, een gevoelig CYP3A-substraat, werd de blootstelling aan midazolam 1,5 keer verhoogd, dit komt overeen met een zwakke remming van CYP3A door ivacaftor. Er is geen dosisaanpassing nodig van CYP3A-substraten zoals midazolam, alprazolam, diazepam of triazolam wanneer deze middelen gelijktijdig met ivacaftor worden toegediend (als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor).

Hormonale anticonceptiva

Ivacaftor (als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) is onderzocht in combinatie met een oraal anticonceptivum dat oestrogeen/progesteron bevat en bleek geen significant effect te hebben op de blootstelling aan het orale anticonceptivum. Daarom is dosisaanpassing van orale anticonceptiva niet nodig.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van ivacaftor bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van ivacaftor te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ivacaftor en/of de metaboliëten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat ivacaftor in de melk van lacterende vrouwelijke ratten wordt uitgescheiden. Bijgevolg kan risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ivacaftor moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van ivacaftor op de vruchtbaarheid bij de mens. Ivacaftor had een effect op de vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ivacaftor heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ivacaftor kan duizeligheid veroorzaken (zie rubriek 4.8) en daarom dient patiënten die duizeligheid ondervinden, te worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot de symptomen afnemen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden ondervonden door patiënten van 6 jaar en ouder die ivacaftor toegediend kregen, zijn hoofdpijn (23,9%), orofaryngeale pijn (22,0%), bovenste luchtweginfectie (22,0%), neusverstopping (20,2%), abdominale pijn (15,6%), nasofaryngitis (14,7%), diarree (12,8%), duizeligheid (9,2%), rash (12,8%) en bacteriën in sputum (12,8%).

Transaminaseverhogingen kwamen voor bij 12,8% van met ivacaftor behandelde patiënten versus 11,5% van met placebo behandelde patiënten.

Bij patiënten in de leeftijd van 2 tot 6 jaar waren de vaakst voorkomende bijwerkingen neusverstopping (26,5%), bovenste luchtweginfectie (23,5%), transaminaseverhogingen (14,7%), rash (11,8%) en bacteriën in sputum (11,8%).

Ernstige bijwerkingen bij patiënten die ivacaftor toegediend kregen, waren onder meer abdominale pijn en transaminaseverhogingen (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 geeft de bijwerkingen weer die met ivacaftor monotherapie werden waargenomen in klinische onderzoeken (placebogecontroleerde en niet-gecontroleerde onderzoeken) waarin de duur van de blootstelling aan ivacaftor varieerde van 16 weken tot 144 weken. Aanvullende bijwerkingen die zijn waargenomen bij ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor en/of in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/eleacaftor zijn eveneens in Tabel 4 weergegeven. De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie	zeer vaak
	Nasofaryngitis	zeer vaak
	Griep [†]	vaak
	Rhinitis	vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie [†]	vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	zeer vaak
	Duizeligheid	zeer vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorpijn	vaak
	Oorongemak	vaak
	Tinnitus	vaak
	Trommelvlieshyperemie	vaak
	Vestibulaire aandoening	vaak
	Verstopt oor	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Orofaryngeale pijn	zeer vaak
	Neusverstopping	zeer vaak
	Abnormale ademhaling [†]	vaak
	Rhinorroe [†]	vaak
	Sinusverstopping	vaak
	Faryngeaal erytheem	vaak
	Piepen [†]	soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Abdominale pijn	zeer vaak
	Diarree	zeer vaak
	Bovenbuikpijn [†]	vaak
	Flatulentie [†]	vaak
	Nausea*	vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminaseverhogingen	zeer vaak
	Alanineaminotransferase verhoogd [†]	vaak
	Aspartaataminotransferase verhoogd [†]	vaak
	Leverletsel [^]	niet bekend
	Verhogingen van totaalbilirubine [^]	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	zeer vaak
	Acne [†]	vaak
	Pruritus [†]	vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstgezwel	vaak
	Borstontsteking	soms
	Gynaecomastie	soms
	Tepelaandoening	soms
	Tepelpijn	soms
Onderzoeken	Bacteriën in sputum	zeer vaak
	Bloed creatinefosfokinase verhoogd [†]	vaak
	Bloeddruk verhoogd [†]	soms

* Bijwerking en frequentie gemeld in klinisch onderzoek met ivacaftor in combinatie met tezacaftor/ivacaftor.

† Bijwerking en frequentie gemeld in klinisch onderzoek met ivacaftor in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

^ Leverletsel (verhogingen van ALAT, ASAT en totaalbilirubine) gemeld op basis van postmarketinggegevens met ivacaftor in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Dit omvatte ook leverfalen resulterend in transplantatie bij een patiënt met reeds bestaande cirrose en portale hypertensie. De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Transaminaseverhogingen

Tijdens de 48 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken 1 en 2 met ivacaftor als monotherapie bij patiënten van 6 jaar en ouder was de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8 , > 5 of $> 3 \times \text{ULN}$ respectievelijk 3,7%, 3,7% en 8,3% bij met ivacaftor behandelde patiënten en 1,0%, 1,9% en 8,7% bij met placebo behandelde patiënten. Twee patiënten, één die placebo en één die ivacaftor kreeg, stopten definitief met de behandeling in verband met verhoogde transaminasen, beiden hadden $> 8 \times \text{ULN}$. Geen enkele met ivacaftor behandelde patiënt heeft een transaminaseverhoging $> 3 \times \text{ULN}$ in combinatie met verhoogde totaalbilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ ondervonden. Bij met ivacaftor behandelde patiënten verdwenen de meeste transaminaseverhogingen tot maximaal $5 \times \text{ULN}$ zonder onderbreking van de behandeling. De toediening van ivacaftor werd bij de meeste patiënten met transaminaseverhogingen $> 5 \times \text{ULN}$ onderbroken. In alle gevallen waarbij de toediening van ivacaftor werd onderbroken in verband met verhoogde transaminasen en vervolgens hervat, was deze hervatting succesvol (zie rubriek 4.4).

Tijdens de placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken (tot 24 weken) met tezacaftor/ivacaftor was de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8 , > 5 of $> 3 \times \text{ULN}$ 0,2%, 1,0% en 3,4% bij met tezacaftor/ivacaftor behandelde patiënten en 0,4%, 1,0% en 3,4% bij met placebo behandelde patiënten. Eén patiënt (0,2%) die de behandeling kreeg en 2 patiënten (0,4%) die placebo kregen, stopten definitief met de behandeling in verband met verhoogde transaminasen. Geen enkele met tezacaftor/ivacaftor behandelde patiënt heeft een transaminaseverhoging $> 3 \times \text{ULN}$ in combinatie met verhoogde totaalbilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ ondervonden.

Tijdens het 24 weken durende, placebogecontroleerde fase 3-onderzoek met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bedroegen deze cijfers 1,5%, 2,5% en 7,9% bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 1,0%, 1,5% en 5,5% bij met placebo behandelde patiënten. De incidentie van transaminaseverhogingen als bijwerking was 10,9% bij patiënten behandeld met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en 4,0% bij patiënten behandeld met placebo. In de postmarketingfase zijn gevallen gemeld van stopzetting van de behandeling wegens verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.4).

Voorvallen van rash

Voorvallen van rash, die over het algemeen licht tot matig ernstig waren, zijn waargenomen bij het gebruik van ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en kwamen vaker voor bij vrouwelijke patiënten die behandeld werden (16,3%) en bij diegenen die hormonale anticonceptiva gebruikten (20,5%). Zie rubriek 4.4.

Verhoogde creatinefosfokinase

Er werden verhogingen van creatinefosfokinase waargenomen bij patiënten die behandeld werden met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor die over het algemeen tijdelijk en asymptomatisch waren, en die niet tot stopzetting van de behandeling leidden.

Verhoogde bloeddruk

Bij patiënten die behandeld werden met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor werd een stijging vanaf degangssituatie voor gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk waargenomen van respectievelijk 3,5 mmHg en 1,9 mmHg.

Pediatrische patiënten

De veiligheidsgegevens van ivacaftor als monotherapie werden geëvalueerd bij 6 patiënten van 4 tot 6 maanden, 11 patiënten van 6 tot 12 maanden, 19 patiënten van 12 tot 24 maanden, 34 patiënten van 2 tot 6 jaar, 61 patiënten van 6 tot 12 jaar en 94 patiënten van 12 tot 18 jaar.

Het veiligheidsprofiel van ivacaftor (als monotherapie of in een combinatieschema) komt over het algemeen overeen bij pediatrische patiënten en ook bij volwassen patiënten.

De incidentie van transaminaseverhogingen (ALAT of ASAT) waargenomen in onderzoeken 2, 5 en 6 (patiënten van 6 tot 12 jaar), onderzoek 7 (patiënten van 2 tot 6 jaar), en onderzoek 8 (patiënten van 6 tot 24 maanden) is beschreven in Tabel 5. In de placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van transaminaseverhogingen vergelijkbaar tussen de behandeling met ivacaftor (15,0%) en placebo (14,6%). De piek-LFT-verhogingen waren doorgaans hoger bij pediatrische patiënten dan bij oudere patiënten. Bij alle populaties normaliseerden de piek-LFT-verhogingen tot de uitgangswaarden na onderbreking van de behandeling en in bijna alle gevallen waarin de toediening van ivacaftor werd onderbroken wegens verhoogde transaminasen en vervolgens hervat, was deze hervatting succesvol (zie rubriek 4.4). Er werden gevallen waargenomen die wijzen op positieve 'rechallenge'. In onderzoek 7 werd ivacaftor definitief stopgezet bij één patiënt. In onderzoek 8 was er geen enkele patiënt in beide leeftijdscohorten die een verhoging in totaalbilirubine had of stopte met de behandeling met ivacaftor vanwege verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.4 voor de behandeling van verhoogde transaminasen).

Tabel 5: Transaminaseverhogingen bij patiënten van 4 maanden tot < 12 jaar behandeld met ivacaftor als monotherapie

	n	% patiënten > 3× ULN	% patiënten > 5× ULN	% patiënten > 8× ULN
6 tot < 12 jaar	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 tot < 6 jaar	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 tot < 24 maanden	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 tot < 12 maanden	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 tot < 6 maanden	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor overdosering met ivacaftor. Behandeling van overdosering omvat algemene ondersteunende maatregelen, inclusief monitoren van vitale functies, leverfunctietests en observatie van de klinische status van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere respiratoire middelen, ATC-code: R07AX02

Werkingsmechanisme

Ivacaftor is een potentiator van het CFTR-eiwit, d.w.z. *in vitro* verhoogt ivacaftor CFTR-kanaal-‘gating’ waardoor chloridetransport wordt versterkt in gespecificeerde ‘gating’-mutaties (zoals vermeld in rubriek 4.1) met verminderde ‘open probabiteit’ van het kanaal in vergelijking met normale CFTR. Ivacaftor versterkte ook de ‘open probabiteit’ van *R117H-CFTR*, een mutatie die zowel een lage ‘open probabiteit’ (gating) als verminderde kanaalstroomamplitude (geleidingswaarde) heeft. De *G970R*-mutatie veroorzaakt een *splicing defect* waardoor er weinig tot geen CFTR-eiwit op het celoppervlak aanwezig is. Dit kan een verklaring zijn voor de resultaten die bij proefpersonen met deze mutatie in onderzoek 5 zijn waargenomen (zie Farmacodynamische effecten en Klinische werkzaamheid en veiligheid).

In-vitroresponsen die in patch-clamp experimenten met een enkel kanaal werden vastgesteld met behulp van membraanpatches afkomstig van knaagdiercellen die mutante CFTR-vormen tot expressie brachten, komen niet noodzakelijkerwijs overeen met de farmacodynamische respons *in vivo* (bijv. zweetchloride) of het klinische voordeel. Het exacte mechanisme dat ertoe leidt dat ivacaftor de ‘gating’-activiteit van normale en sommige mutante CFTR-vormen in dit systeem versterkt, is nog niet volledig opgehelderd.

Farmacodynamische effecten

Ivacaftor als monotherapie

Bij onderzoeken 1 en 2 bij patiënten met de *G551D*-mutatie in één allel van het *CFTR*-gen, leidde ivacaftor tot snelle (15 dagen), aanzienlijke (de gemiddelde verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was respectievelijk -48 mmol/l [95%-BI: -51; -45] en -54 mmol/l [95%-BI: -62; -47]) en voortdurende (tot en met 48 weken) verminderingen van de zweetchlorideconcentratie.

In deel 1 van onderzoek 5 bij patiënten met een niet-*G551D*-‘gating’-mutatie in het *CFTR*-gen veroorzaakte de behandeling met ivacaftor een snelle (15 dagen) en aanzienlijke gemiddelde verandering in zweetchloride van -49 mmol/l (95%-BI: -57; -41) vanaf de uitgangssituatie tot en met 8 weken behandeling. Bij patiënten met de *G970R-CFTR*-mutatie bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in zweetchloride in week 8 echter -6,25 (6,55) mmol/l. In deel 2 van het onderzoek werden resultaten waargenomen die vergelijkbaar waren met deel 1. Tijdens het follow-upbezoek op week 4 (4 weken na de laatste toediening van ivacaftor) benaderden de gemiddelde zweetchlorideconcentraties in elke groep de concentraties die gemeten werden vóór aanvang van de behandeling.

In onderzoek 6 bij patiënten van 6 jaar of ouder met CF die een *R117H*-mutatie in het *CFTR*-gen hadden, bedroeg het behandelingsverschil voor de gemiddelde verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met 24 weken behandeling -24 mmol/l (95%-BI: -28; -20). In subgroepanalyses naar leeftijd was het behandelingsverschil -21,87 mmol/l (95%-BI: -26,46; -17,28) bij patiënten van 18 jaar of ouder, en -27,63 mmol/l (95%-BI: -37,16; -18,10) bij patiënten in de leeftijd van 6 tot 11 jaar. Twee patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar werden in dit onderzoek opgenomen.

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor

Bij patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie was het behandelingsverschil voor de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 tussen ivacaftor in combinatie met tezacaftor/ivacaftor en placebo -10,1 mmol/l (95%-BI: -11,4; -8,8).

Bij patiënten die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een tweede mutatie hadden die gepaard ging met residuele CFTR-activiteit was het behandelingsverschil voor gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 tussen tezacaftor/ivacaftor en placebo -9,5 mmol/l (95%-BI: -11,7; -7,3), en tussen ivacaftor en placebo -4,5 mmol/l (95%-BI: -6,7; -2,3).

Bij patiënten van 6 tot 12 jaar die homozygoot of heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een tweede mutatie hadden die gepaard ging met residuele CFTR-activiteit, was de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride binnen de groep vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 in de groep van tezacaftor/ivacaftor -12,3 mmol/l (95%-BI: -15,3; -9,3).

Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Bij patiënten met een *F508del*-mutatie op één allel en een mutatie op het tweede allel die hetzij geen productie van een CFTR-eiwit hetzij een CFTR-eiwit dat geen chloride transporteert en niet reageert op ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor (mutatie met minimale functie) *in vitro* voorspelt, was het behandelingsverschil van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ten opzichte van placebo voor de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 -41,8 mmol/l (95%-BI: -44,4; -39,3).

Bij patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie was het behandelingsverschil van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ten opzichte van tezacaftor/ivacaftor voor de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie in week 4 -45,1 mmol/l (95%-BI: -50,1; -40,1).

Bij patiënten die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie op het tweede allel met een 'gating'-defect of residuele CFTR-activiteit was het behandelingsverschil van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ten opzichte van de controlegroep (groep met ivacaftor als monotherapie plus groep met tezacaftor/ivacaftor) voor de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 -23,1 mmol/l (95%-BI: -26,1; -20,1).

Bij patiënten van 6 tot 12 jaar die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie of heterozygoot voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie, was de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie (n=62) tot en met week 24 (n=60) -60,9 mmol/l (95%-BI: -63,7; -58,2*). De gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 12 (n=59) was -58,6 mmol/l (95%-BI: -61,1; -56,1).

* Niet alle deelnemers die zijn opgenomen in de analyses hadden beschikbare gegevens voor alle controlebezoeken, met name vanaf week 16. Het vermogen om gegevens te verzamelen in week 24 werd belemmerd door de COVID-19-pandemie. De gegevens van week 12 waren minder geïmpacteerd door de pandemie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ivacaftor als monotherapie

Onderzoek 1 en 2: onderzoeken bij patiënten met CF die G551D- 'gating'-mutaties hebben

De werkzaamheid van ivacaftor is geëvalueerd in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken in meerdere centra met klinisch stabiele patiënten met CF

die de *G551D*-mutatie in het *CFTR*-gen op ten minste 1 allel hadden en bij wie $FEV_1 \geq 40\%$ was voorspeld.

Patiënten in beide onderzoeken werden 1:1 gerandomiseerd om gedurende 48 weken hetzij 150 mg ivacaftor hetzij placebo om de 12 uur met vetbevattend voedsel te ontvangen als aanvulling op hun voorgeschreven behandelingen voor CF (bijv. tobramycine, dornase alfa). Het gebruik van inhalatietherapie met hypertone natriumchloride was niet toegestaan.

In onderzoek 1 werden 161 patiënten van 12 jaar of ouder geëvalueerd; 122 (75,8%) patiënten hadden de *F508del*-mutatie in het tweede allel. Bij aanvang van het onderzoek gebruikten patiënten in de placebogroep sommige geneesmiddelen in een hogere frequentie dan de ivacaftorgroep. Deze geneesmiddelen omvatten dornase alfa (73,1% versus 65,1%), salbutamol (53,8% versus 42,2%), tobramycine (44,9% versus 33,7%) en salmeterol/fluticason (41,0% versus 27,7%). In de uitgangssituatie was de gemiddelde voorspelde FEV_1 63,6% (bereik: 31,6% tot 98,2%) en de gemiddelde leeftijd was 26 jaar (bereik: 12 tot 53 jaar).

In onderzoek 2 werden 52 patiënten geëvalueerd die tijdens de screening 6 tot 11 jaar waren; gemiddeld (SD) lichaamsgewicht was 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) patiënten hadden de *F508del*-mutatie in het tweede allel. In de uitgangssituatie was de gemiddelde voorspelde FEV_1 84,2% (bereik: 44,0% tot 133,8%) en de gemiddelde leeftijd was 9 jaar (bereik: 6 tot 12 jaar); 8 (30,8%) patiënten in de placebogroep en 4 (15,4%) patiënten in de ivacaftorgroep hadden een FEV_1 minder dan 70% voorspeld in de uitgangssituatie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt in beide onderzoeken was de gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in procent voorspelde FEV_1 tot en met 24 weken behandeling.

Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV_1 vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was 10,6 procentpunten (8,6; 12,6) in onderzoek 1 en 12,5 procentpunten (6,6; 18,3) in onderzoek 2. Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde relatieve verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV_1 vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was 17,1% (13,9; 20,2) in onderzoek 1 en 15,8% (8,4; 23,2) in onderzoek 2. De gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 in FEV_1 (l) was 0,37 l bij de ivacaftorgroep en 0,01 l bij de placebogroep in onderzoek 1 en 0,30 l in de ivacaftorgroep en 0,07 l in de placebogroep in onderzoek 2. In beide onderzoeken waren verbeteringen in FEV_1 snel in aanvang (dag 15) en duurzaam tot en met 48 weken.

Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV_1 vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 bij patiënten van 12 tot 17 jaar in onderzoek 1 was 11,9 procentpunten (5,9; 17,9). Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV_1 vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 bij patiënten met voorspelde FEV_1 hoger dan 90% in de uitgangssituatie in onderzoek 2 was 6,9 procentpunten (-3,8; 17,6).

De resultaten voor klinisch relevante secundaire eindpunten worden getoond in Tabel 6.

Tabel 6: Effect van ivacaftor op andere werkzaamheidseindpunten in onderzoeken 1 en 2

Eindpunt	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
	Behandelingsverschil ^a (95%-BI)	P-waarde	Behandelingsverschil ^a (95%-BI)	P-waarde
Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in CFQ-R^b-respiratoire domeinscore (punten)^c				
Tot en met week 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Tot en met week 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relatief risico van pulmonale exacerbatie				
Tot en met week 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Tot en met week 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in lichaamsgewicht (kg)				
In week 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
In week 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in BMI (kg/m²)				
In week 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
In week 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie in z-scores				
Gewicht naar leeftijd z-score in week 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI naar leeftijd z-score in week 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

BI: betrouwbaarheidsinterval; NA: niet geanalyseerd vanwege lage incidentie van voorvallen

^a Behandelingsverschil = effect van ivacaftor - effect van placebo

^b CFQ-R: Herzene cystische fibrose vragenlijst is een ziekte-specifieke maat voor de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven voor CF.

^c Gegevens uit onderzoek 1 werden samengevoegd uit CFQ-R voor volwassenen/adolescenten en CFQ-R voor kinderen van 12 tot 13 jaar; gegevens uit onderzoek 2 werden verkregen uit CFQ-R voor kinderen van 6 tot 11 jaar.

^d Hazardratio voor tijd tot eerste pulmonale exacerbatie

^e Bij proefpersonen jonger dan 20 jaar (CDC-groeitabellen)

Onderzoek 5: onderzoek bij CF-patiënten met niet-G551D- 'gating'-mutaties

Onderzoek 5 was een uit twee delen bestaand, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd cross-over fase 3-onderzoek (deel 1) gevolgd door een open-label extensieperiode van 16 weken (deel 2) ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor bij CF-patiënten van 6 jaar en ouder met een G970R- of niet-G551D- 'gating'-mutatie in het CFTR-gen (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P of G1349D).

In deel 1 werden de patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel 150 mg ivacaftor ofwel placebo om de 12 uur toegediend met vetbevattend voedsel gedurende 8 weken naast hun voorgeschreven CF-behandelingen en gevolgd door de andere behandeling gedurende een tweede periode van 8 weken na een wash-outperiode van 4 tot 8 weken. Het gebruik van inhalatietherapie met hypertone fysiologische zoutoplossing was niet toegestaan. In deel 2 kregen alle patiënten ivacaftor zoals aangeduid in deel 1 gedurende 16 bijkomende weken. De duur van de voortgezette behandeling met ivacaftor bedroeg 24 weken voor de patiënten die in deel 1 gerandomiseerd waren naar de behandelingsvolgorde placebo/ivacaftor en 16 weken voor de patiënten die in deel 1 gerandomiseerd waren naar de behandelingsvolgorde ivacaftor/placebo.

Negenendertig patiënten (gemiddelde leeftijd 23 jaar) met een voorspelde FEV₁ van $\geq 40\%$ in de uitgangssituatie (gemiddelde voorspelde FEV₁ 78% [tussen 43% en 119%]) werden in het onderzoek opgenomen. Tweeënzestig procent (24/39) van hen was drager van de *F508del-CFTR*-mutatie in het tweede allel. In totaal zetten 36 patiënten de behandeling voort in deel 2 (18 per behandelingsvolgorde).

In deel 1 van onderzoek 5 was bij de patiënten die met placebo werden behandeld de gemiddelde procent voorspelde FEV₁ in de uitgangssituatie 79,3%, terwijl deze waarde 76,4% bedroeg bij de patiënten die met ivacaftor werden behandeld. De gemiddelde algemene waarde na de uitgangssituatie was respectievelijk 76,0% en 83,7%. De gemiddelde absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 (primaire werkzaamheidseindpunt) was 7,5% in de ivacaftorperiode en -3,2% in de placeboperiode. Het waargenomen behandelingsverschil (95%-BI) tussen ivacaftor en placebo was 10,7% (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Tabel 7 toont het effect van ivacaftor in de algemene populatie van onderzoek 5 (inclusief de secundaire eindpunten absolute verandering in BMI na 8 weken behandeling en absolute verandering in respiratoire domeinscore van de CFQ-R na 8 weken behandeling) en per afzonderlijke mutatie (absolute verandering in zweetchloride en in procent voorspelde FEV₁ in week 8). Op basis van klinische (procent voorspelde FEV₁) en farmacodynamische (zweetchloride) responsen op ivacaftor kon de werkzaamheid niet worden vastgesteld bij patiënten met de *G970R*-mutatie.

Tabel 7: Effect van ivacaftor voor werkzaamheidsvariabelen in de algemene populatie en voor specifieke CFTR-mutaties

Absolute verandering in procent voorspelde FEV₁	BMI (kg/m²)	CFQ-R respiratoire domeinscore (punten)
Tot en met week 8	In week 8	Tot en met week 8
Alle patiënten (N=39) Resultaten weergegeven als gemiddelde (95%-BI) verandering vanaf de uitgangssituatie bij patiënten behandeld met ivacaftor t.o.v. patiënten behandeld met placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Patiënten per mutatietype (n) Resultaten weergegeven als gemiddelde (minimum, maximum) verandering vanaf de uitgangssituatie bij patiënten behandeld met ivacaftor in week 8*:		
Mutatie (n)	Absolute verandering in zweetchloride (mmol/l)	Absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ (procentpunten)
	In week 8	In week 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)

* Er werden geen statistische tests uitgevoerd vanwege het kleine aantal patiënten per mutatie.

† Geeft de resultaten weer van de enige patiënt met de *G551S*-mutatie met gegevens van het meetpunt na 8 weken.

†† n=3 voor de analyse van absolute verandering in zweetchloride.

Veroorzaakt een *splicing defect*, waardoor er weinig tot geen CFTR-eiwit op het celoppervlak aanwezig is.

In deel 2 van onderzoek 5 bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ na 16 weken (patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsvolgorde ivacaftor/placebo in deel 1) voortgezette behandeling met ivacaftor 10,4% (13,2%). Tijdens het follow-upbezoek, 4 weken na toediening van de laatste dosis ivacaftor, bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ van deel 2, week 16 -5,9% (9,4%). Voor de patiënten die in deel 1 naar de behandelingsvolgorde placebo/ivacaftor gerandomiseerd waren, werd een verdere gemiddelde (SD) verandering van 3,3% (9,3%) in procent voorspelde FEV₁ vastgesteld na de bijkomende 16 weken behandeling met ivacaftor. Tijdens het follow-upbezoek, 4 weken na toediening van de laatste dosis ivacaftor, bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ van deel 2, week 16 -7,4% (5,5%).

Onderzoek 3: onderzoek bij patiënten met CF met de F508del-mutatie in het CFTR-gen

Onderzoek 3 (deel A) was een 16 weken durend, 4:1 gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallelgroep fase 2-onderzoek van ivacaftor (150 mg om de 12 uur) bij 140 patiënten met CF van 12 jaar en ouder die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen en bij wie FEV₁ ≥ 40% was voorspeld.

De gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 16 in procent voorspelde FEV₁ (primaire werkzaamheidseindpunt) was 1,5 procentpunten in de ivacaftorgroep en -0,2 procentpunten in de placebogroep. Het geraamde behandelingsverschil voor ivacaftor versus placebo was 1,7 procentpunten (95%-BI: -0,6; 4,1); dit verschil was niet statistisch significant (*P*=0,15).

Onderzoek 4: open-label verlengd onderzoek

In onderzoek 4 werden patiënten die de behandeling in onderzoeken 1 en 2 met placebo hadden voltooid, overgeschakeld op ivacaftor, terwijl patiënten die met ivacaftor werden behandeld dit bleven toegediend krijgen gedurende ten minste 96 weken, d.w.z. de duur van de behandeling met ivacaftor was dus ten minste 96 weken voor patiënten in de placebo/ivacaftorgroep en ten minste 144 weken voor patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep.

Honderdvierenveertig (144) patiënten uit onderzoek 1 werden ingeschreven in onderzoek 4, waarvan 67 in de placebo/ivacaftorgroep en 77 in de ivacaftor/ivacaftorgroep. Achtenveertig (48) patiënten uit onderzoek 2 werden ingeschreven in onderzoek 4, waarvan 22 in de placebo/ivacaftorgroep en 26 in de ivacaftor/ivacaftorgroep.

Tabel 8 toont de resultaten van de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ voor beide patiëntengroepen. Voor de patiënten in de placebo/ivacaftorgroep is de waarde in de uitgangssituatie voor het procent voorspelde FEV₁ die van onderzoek 4, terwijl de waarde in de uitgangssituatie voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep die van onderzoeken 1 en 2 is.

Tabel 8: Effect van ivacaftor op het procent voorspelde FEV₁ in onderzoek 4

Oorspronkelijk onderzoek en behandelingsgroep	Duur van de ivacaftorbehandeling (weken)	Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in procent voorspelde FEV ₁ (procentpunten)	
		N	Gemiddelde (SD)
Onderzoek 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)
Onderzoek 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)

* Behandeling tijdens een geblindeerd, gecontroleerd fase 3-onderzoek van 48 weken.

[†] Verandering ten opzichte van de waarde in de uitgangssituatie van het vorige onderzoek na 48 weken placebobehandeling.

Bij vergelijking van de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ met de waarde in de uitgangssituatie in onderzoek 4 was de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ 0,0% (9,05) voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep (n=72) die uit onderzoek 1 kwamen en 0,6% (9,1) voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep (n=25) die uit onderzoek 2 kwamen. Dit toont aan dat de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep de verbetering in procent voorspelde FEV₁ die in week 48 van het initiële onderzoek (dag 0 tot en met week 48) werd vastgesteld, bleven behouden tot en met week 144. Er waren geen bijkomende verbeteringen in onderzoek 4 (week 48 tot en met week 144).

Voor de patiënten in de placebo/ivacaftorgroep van onderzoek 1 was het aantal pulmonale exacerbaties op jaarbasis hoger in het initiële onderzoek wanneer de patiënten een placebo kregen (1,34 gevallen/jaar) dan tijdens onderzoek 4 wanneer de patiënten overschakelden op ivacaftor (0,48 gevallen/jaar van dag 1 tot week 48, en 0,67 gevallen/jaar van week 48 tot week 96). Voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep van onderzoek 1 was het aantal pulmonale exacerbaties op jaarbasis 0,57 gevallen/jaar van dag 1 tot week 48 wanneer de patiënten ivacaftor kregen. Wanneer zij in onderzoek 4 kwamen, bedroeg het aantal pulmonale exacerbaties op jaarbasis 0,91 gevallen/jaar van dag 1 tot week 48 en 0,77 gevallen/jaar van week 48 tot week 96.

Voor de patiënten die uit onderzoek 2 kwamen, was het aantal gevallen over het algemeen laag.

Onderzoek 6: onderzoek bij patiënten met CF met een R117H-mutatie in het CFTR-gen

Onderzoek 6 evalueerde 69 patiënten van 6 jaar of ouder; 53 (76,8%) patiënten hadden de *F508del*-mutatie in het tweede allel. De bevestigde *R117H*-poly-T-variant was *5T* bij 38 patiënten en *7T* bij 16 patiënten. In de uitgangssituatie was de gemiddelde voorspelde FEV₁ 73% (bereik: 32,5% tot 105,5%) en was de gemiddelde leeftijd 31 jaar (bereik: 6 tot 68 jaar). De gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 in procent voorspelde FEV₁ (primaire werkzaamheidseindpunt) was 2,57 procentpunten in de ivacaftorgroep en 0,46 procentpunten in de placebogroep. Het geraamde behandelingsverschil voor ivacaftor versus placebo was 2,1 procentpunten (95%-BI: -1,1; 5,4).

Er werd een vooraf geplande subgroepanalyse uitgevoerd bij patiënten van 18 jaar en ouder (26 patiënten op placebo en 24 op ivacaftor). Behandeling met ivacaftor resulteerde in een gemiddelde absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ tot en met week 24 van 4,5 procentpunten in de ivacaftorgroep versus -0,46 procentpunten in de placebogroep. Het geraamde behandelingsverschil voor ivacaftor versus placebo was 5,0 procentpunten (95%-BI: 1,1; 8,8).

In een subgroepanalyse bij patiënten met een bevestigde genetische variant *R117H-5T*, was het verschil in de gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 in procent voorspelde FEV₁ tussen ivacaftor en placebo 5,3% (95%-BI: 1,3; 9,3). Bij patiënten met een bevestigde genetische variant *R117H-7T* was het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo 0,2% (95%-BI: -8,1; 8,5).

Voor secundaire werkzaamheidsvariabelen werden geen behandelingsverschillen voor ivacaftor versus placebo waargenomen voor absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in BMI in week 24 of voor tijd tot eerste pulmonale exacerbatie. Er werden behandelingsverschillen waargenomen voor absolute verandering in de score voor CFQ-R respiratoir domein tot en met week 24 (het verschil in behandeling van ivacaftor versus placebo was 8,4 punten [95%-BI: 2,2; 14,6]) en voor de gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie in zweetchloride (zie Farmacodynamische effecten).

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

De werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor bij patiënten met CF van 12 jaar en ouder werd beoordeeld in twee klinische onderzoeken; een 24 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 504 patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie; en een 8 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd en ivacaftor-gecontroleerd cross-overonderzoek met 2 perioden en 3 behandelingen bij 244 patiënten die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een tweede mutatie hadden die gepaard ging met residuele CFTR-activiteit. De veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van het combinatieschema werden ook beoordeeld in beide patiëntenpopulaties in een 96 weken durend, open-label, rollover-, verlengd onderzoek op lange termijn. Zie de Samenvatting van de productkenmerken van tezacaftor/ivacaftor voor aanvullende gegevens.

De werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bij patiënten van 12 jaar en ouder zijn aangetoond in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde (patiënten waren heterozygoot voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie op het tweede allel, n=403) fase 3-onderzoeken met een actieve controle (patiënten waren homozygoot voor de *F508del*-mutatie, n=107, of heterozygoot voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met 'gating'- of residuele CFTR-activiteit op het tweede allel, n=258) met een duur van respectievelijk 24, 4 en 8 weken. De patiënten in alle onderzoeken kwamen in aanmerking voor deelname aan 96 weken durende, open-label rollover-

onderzoeken. Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor voor aanvullende gegevens.

Pediatrische patiënten

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor

De werkzaamheid en veiligheid bij patiënten van 6 tot 12 jaar (gemiddelde leeftijd 8,6 jaar) werden beoordeeld in een 8 weken durend, dubbelblind, fase 3-onderzoek bij 67 patiënten die in een verhouding van 4:1 gerandomiseerd werden naar ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of naar een blinderingsgroep. Tweeënveertig patiënten waren homozygoot voor de *F508del*-mutatie (F/F) en 12 waren heterozygoot voor de *F508del*-mutatie en een tweede mutatie die gepaard ging met residuele CFTR-activiteit (F/RF). De patiënten kwamen in aanmerking voor deelname aan een 96 weken durend, open-label rollover-onderzoek. Zie de Samenvatting van de productkenmerken van tezacaftor/ivacaftor voor aanvullende gegevens.

Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

De farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid bij patiënten van 6 tot 12 jaar (gemiddelde leeftijd in de uitgangssituatie 9,3 jaar) die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie of heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie werden beoordeeld in een 24 weken durend, open-label onderzoek bij 66 patiënten. Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor voor aanvullende gegevens.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kalydeco in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met cystische fibrose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van ivacaftor komt overeen bij gezonde volwassen vrijwilligers en patiënten met CF.

Na orale toediening van een enkele dosis van 150 mg aan gezonde vrijwilligers in gevoede toestand, waren de gemiddelde waarden (\pm SD) voor AUC en C_{\max} respectievelijk 10 600 (5 260) ng*uur/ml en 768 (233) ng/ml. Na dosering om de 12 uur werden steady-state plasmaconcentraties van ivacaftor bereikt bij dag 3 tot 5, met een accumulatieverhouding variërend van 2,2 tot 2,9.

Absorptie

Na toediening van meerdere orale doses ivacaftor, nam de blootstelling aan ivacaftor over het algemeen met de dosis toe vanaf 25 mg om de 12 uur tot 450 mg om de 12 uur. Na toediening met vetbevattend voedsel nam de blootstelling aan ivacaftor ongeveer 2,5 tot 4 keer toe. Bij gelijktijdige toediening met tezacaftor en elexacaftor was de toename van de AUC vergelijkbaar (respectievelijk ongeveer 3 keer en 2,5 tot 4 keer hoger). Daarom dient ivacaftor, toegediend als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, met vetbevattend voedsel te worden toegediend. De mediane (bereik) t_{\max} is ongeveer 4,0 (3,0; 6,0) uur bij inname in gevoede toestand.

Ivacaftor granulaat (2 × 75 mg sachets) had een biologische beschikbaarheid die vergelijkbaar was met de tablet van 150 mg toegediend met vetbevattend voedsel aan gezonde volwassen proefpersonen. Het geometrisch kleinste kwadratengemiddelde (90% BI) voor het granulaat vergeleken met de tabletten bedroeg 0,951 (0,839; 1,08) voor de $AUC_{0-\infty}$ en 0,918 (0,750; 1,12) voor de C_{\max} . Het effect van voedsel op de absorptie van ivacaftor is vergelijkbaar voor beide formuleringen, d.w.z. tabletten en granulaat.

Distributie

Ivacaftor wordt voor ongeveer 99% gebonden aan plasmaproteïnen, voornamelijk aan alfa 1-zuurglycoproteïne en albumine. Ivacaftor bindt niet aan humane rode bloedcellen. Na orale toediening van ivacaftor 150 mg om de 12 uur gedurende 7 dagen aan gezonde vrijwilligers in gevoede toestand, was het gemiddelde (\pm SD) schijnbare distributievolume 353 l (122).

Biotransformatie

Ivacaftor wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens. In-vitro- en in-vivogegevens geven aan dat ivacaftor hoofdzakelijk door CYP3A wordt gemetaboliseerd. M1 en M6 zijn de twee belangrijkste metabolieten van ivacaftor bij de mens. M1 heeft ongeveer een zesde van de sterkte van ivacaftor en wordt gezien als farmacologisch actief. M6 heeft minder dan een vijftigste van de sterkte van ivacaftor en wordt niet gezien als farmacologisch actief.

Het effect van het CYP3A4*22 heterozygote genotype op de blootstelling aan ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor komt overeen met het effect van gelijktijdige toediening van een zwakke CYP3A4-remmer, hetgeen niet klinisch relevant is. Een dosisaanpassing van ivacaftor, tezacaftor of elexacaftor wordt niet nodig geacht. Bij patiënten met een CYP3A4*22 homozygoot genotype is het effect naar verwachting sterker. Voor deze patiënten zijn er echter geen gegevens beschikbaar.

Eliminatie

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers werd het grootste deel van ivacaftor (87,8%) geëlimineerd in de feces na metabole omzetting. De belangrijkste metabolieten M1 en M6 waren verantwoordelijk voor ongeveer 65% van de totale dosis die wordt geëlimineerd, met 22% als M1 en 43% als M6. Er was verwaarloosbare uitscheiding van ivacaftor via de urine als onveranderde stamverbinding. De schijnbare terminale halfwaardetijd was ongeveer 12 uur na een enkele dosis in gevoede toestand. De schijnbare klaring (CL/F) van ivacaftor was vergelijkbaar voor gezonde proefpersonen en patiënten met CF. De gemiddelde (\pm SD) CL/F voor een enkele dosis van 150 mg was 17,3 (8,4) l/uur bij gezonde proefpersonen.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van ivacaftor is over het algemeen lineair met betrekking tot tijd of dosisbereik van 25 mg tot 250 mg.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Na een enkele dosis van 150 mg ivacaftor hadden volwassen proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, score 7 tot 9) een soortgelijke C_{max} van ivacaftor (gemiddelde [\pm SD] van 735 [331] ng/ml), maar een ongeveer dubbele verhoging van de $AUC_{0-\infty}$ van ivacaftor (gemiddelde [\pm SD] van 16 800 [6 140] ng*u/ml) in vergelijking met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken. Simulaties voor het voorspellen van de blootstelling aan ivacaftor bij steady-state toonden aan dat door het verlagen van de dosis van 150 mg om de 12 uur tot 150 mg eenmaal daags, volwassenen met een matige leverfunctiestoornis vergelijkbare steady-state C_{min} -waarden zouden hebben als die, die worden verkregen met een dosis van 150 mg om de 12 uur bij volwassenen zonder leverfunctiestoornis.

Bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, score 7 tot 9) steeg de AUC van ivacaftor met ongeveer 50% na meervoudige doses tezacaftor en ivacaftor of ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor gedurende 10 dagen.

De invloed van een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C, score 10 tot 15) op de farmacokinetiek van ivacaftor als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor is niet onderzocht. De grootte van de verhoging van de blootstelling bij deze patiënten is niet bekend, maar is naar verwachting hoger dan de blootstelling die is waargenomen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis.

Voor aanwijzingen betreffende correct gebruik en dosisaanpassingen, zie Tabel 3 in rubriek 4.2.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met ivacaftor bij patiënten met een nierfunctiestoornis, noch als monotherapie noch in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. In een farmacokinetisch onderzoek bij de mens met ivacaftor monotherapie, was er minimale eliminatie van ivacaftor en de metabolieten ervan in de urine (slechts 6,6% van de totale radioactiviteit werd teruggevonden in de urine). Er was een verwaarloosbare uitscheiding van ivacaftor in de urine als onveranderde stamverbinding (minder dan 0,01% na een enkele orale dosis van 500 mg).

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen in geval van een lichte of matige nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van ivacaftor, ofwel als monotherapie ofwel in een combinatie met tezacaftor/ivacaftor of met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan of gelijk aan 30 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Ras

Ras had geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van ivacaftor bij blanke (n=379) en niet-blanke (n=29) patiënten op basis van een populatie-farmacokinetische analyse.

Geslacht

De farmacokinetische parameters van ivacaftor, ofwel als monotherapie ofwel in combinatie met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ouderen

In klinisch onderzoek naar ivacaftor als monotherapie of in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor waren onvoldoende patiënten opgenomen van 65 jaar en ouder om te bepalen of farmacokinetische parameters wel of niet vergelijkbaar zijn met die bij jongere volwassenen.

De farmacokinetische parameters van ivacaftor in combinatie met tezacaftor bij oudere patiënten (65 – 72 jaar) zijn vergelijkbaar met die bij jongere volwassenen.

Pediatrie patiënten

De voorspelde blootstelling aan ivacaftor op basis van waargenomen ivacaftorconcentraties in fase 2- en fase 3-onderzoeken als bepaald met behulp van populatie-farmacokinetische analyse wordt weergegeven naar leeftijdsgroep in Tabel 9.

Tabel 9: Gemiddelde (SD) blootstelling aan ivacaftor per leeftijdsgroep

Leeftijdsgroep	Dosis	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*u/ml)
6 tot 12 maanden (5 kg tot < 7 kg)*	25 mg om de 12 u	336	5 410
6 tot 12 maanden (7 kg tot < 14 kg)	50 mg om de 12 u	508 (252)	9 140 (4 200)
12 tot 24 maanden (7 kg tot < 14 kg)	50 mg om de 12 u	440 (212)	9 050 (3 050)
12 tot 24 maanden (≥ 14 kg tot < 25 kg)	75 mg om de 12 u	451 (125)	9 600 (1 800)
2- tot en met 5-jarigen (< 14 kg)	50 mg om de 12 u	577 (317)	10 500 (4 260)
2- tot en met 5-jarigen (≥ 14 kg tot < 25 kg)	75 mg om de 12 u	629 (296)	11 300 (3 820)
6- tot en met 11-jarigen † (≥ 14 kg tot < 25 kg)	75 mg om de 12 u	641 (329)	10 760 (4 470)
6- tot en met 11-jarigen † (≥ 25 kg)	150 mg om de 12 u	958 (546)	15 300 (7 340)
12- tot en met 17-jarigen	150 mg om de 12 u	564 (242)	9 240 (3 420)
Volwassenen (≥ 18 jaar)	150 mg om de 12 u	701 (317)	10 700 (4 100)

* Waarden gebaseerd op gegevens afkomstig van één enkele patiënt; standaardafwijking niet gemeld.

† De blootstellingen bij 6- tot en met 11-jarigen zijn voorspellingen op basis van simulaties uit het populatie-PK-model met behulp van gegevens die voor deze leeftijdsgroep werden verkregen.

De blootstelling aan ivacaftor in combinatie met tezacaftor en met tezacaftor/eleacaftor wordt gegeven in Tabel 10.

Tabel 10: Gemiddelde (SD) blootstelling aan ivacaftor bij gebruik in combinatie, per leeftijdsgroep

Leeftijdsgroep	Dosis	Gemiddelde (SD) AUC _{0-12u, ss} van ivacaftor (ng*u/ml)
Kinderen (6 tot 12 jaar); < 30 kg n=71	tezacaftor 50 mg per dag/ ivacaftor 75 mg om de 12 u	7 100 (1 950)
Kinderen (6 tot 12 jaar; ≥ 30 kg)* n=51	tezacaftor 100 mg per dag/ ivacaftor 150 mg om de 12 u	11 800 (3 890)
Adolescente patiënten (12 jaar tot 18 jaar) n=97	tezacaftor 100 mg per dag/ ivacaftor 150 mg om de 12 u	11 400 (5 500)
Volwassen patiënten (18 jaar en ouder) n=389		11 400 (4 140)
Kinderen (6 jaar tot 12 jaar; < 30 kg) n=36	eleacaftor 100 mg per dag/ tezacaftor 50 mg per dag/ ivacaftor 75 mg om de 12 u	9 780 (4 500)
Kinderen (6 jaar tot 12 jaar; ≥ 30 kg) n=30	eleacaftor 200 mg per dag/ tezacaftor 100 mg per dag/ ivacaftor 150 mg om de 12 u	17 500 (4 970)
Adolescente patiënten (12 jaar tot 18 jaar) n=69		10 600 (3 350)
Volwassen patiënten (18 jaar en ouder) n=186		12 100 (4 170)

* De blootstellingen in het gewichtsbereik van ≥ 30 kg tot < 40 kg zijn voorspellingen die afgeleid zijn van het farmacokinetische populatiemodel.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Zwangerschap en vruchtbaarheid

Ivacaftor ging gepaard met lichte verlagingen van het zaadblaasjesgewicht, een verlaging van de totale vruchtbaarheidsindex en het aantal zwangerschappen bij vrouwtjes die hadden gepaard met behandelde mannetjes en met significante verlagingen van het aantal corpora lutea en implantatielocaties en vervolgens dalingen in de gemiddelde nestgrootte en het gemiddeld aantal levensvatbare embryo's per nest bij behandelde vrouwtjes. De 'No-Observed-Adverse-Effect-Level' (NOAEL) voor vruchtbaarheidsbevindingen levert een blootstellingsniveau op van ongeveer 4 keer de systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan wanneer het als ivacaftor monotherapie wordt toegediend bij volwassen mensen met de maximale aanbevolen dosis bij de mens (MRHD). Bij drachtige ratten en konijnen werd overdracht van ivacaftor via de placenta waargenomen.

Peri- en postnatale ontwikkeling

Ivacaftor veroorzaakte een daling van de indexen voor overleving en lactatie en een vermindering in het lichaamsgewicht van pups. De NOAEL voor levensvatbaarheid en groei van de nakomelingen levert een blootstellingsniveau op van ongeveer 3 keer de systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan wanneer het als ivacaftor monotherapie wordt toegediend bij volwassen mensen met de MRHD.

Onderzoek bij jonge dieren

Bevindingen van cataract werden opgemerkt bij jonge ratten die werden gedoseerd vanaf dag 7 tot en met 35 postnataal bij blootstellingsniveaus van ivacaftor van 0,22 keer de MRHD op basis van systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan wanneer het als ivacaftor monotherapie werd toegediend. Deze bevinding werd niet opgemerkt bij foetussen afkomstig van rattenvrouwtjes die werden behandeld met ivacaftor op gestatedag 7 tot 17, bij rattenspups die werden blootgesteld aan ivacaftor via ingestie van melk tot dag 20 postnataal, bij 7 weken oude ratten, noch bij 3,5 tot 5 maanden oude honden die met ivacaftor werden behandeld. De mogelijke relevantie van deze bevindingen bij de mens is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Hypromelloseacetaatsuccinaat
Croscarmellosenatrium
Natriumlaurilsulfaat (E487)
Colloïdaal, watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling tablet

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Macrogol (PEG 3350)
Talk
Indigokarmijn-aluminiumpigment (E132)
Carnaubawas

Drukinkt

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Geconcentreerde ammoniakoplossing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Thermovorm (polychloortrifluorethyleen [PCTFE]/folie) blisterverpakking of een fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) met een kindveilige sluiting van polypropyleen, met folie gevoerde inductie-afdichting en moleculaire zeef als droogmiddel.

Kalydeco 75 mg filmomhulde tabletten

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

- Blisterkaartverpakking met 28 filmomhulde tabletten

Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

- Blisterkaartverpakking met 28 filmomhulde tabletten
- Blisterverpakking met 56 filmomhulde tabletten
- Fles met 56 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/001
EU/1/12/782/002
EU/1/12/782/005
EU/1/12/782/007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2012
Datum van laatste verlenging: 28 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 25 mg granulaat in sachet
Kalydeco 50 mg granulaat in sachet
Kalydeco 75 mg granulaat in sachet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kalydeco 25 mg granulaat in sachet

Elk sachet bevat 25 mg ivacaftor.

Hulpstof met bekend effect

Elk sachet bevat 36,6 mg lactosemonohydraat.

Kalydeco 50 mg granulaat in sachet

Elk sachet bevat 50 mg ivacaftor.

Hulpstof met bekend effect

Elk sachet bevat 73,2 mg lactosemonohydraat.

Kalydeco 75 mg granulaat in sachet

Elk sachet bevat 75 mg ivacaftor.

Hulpstof met bekend effect

Elk sachet bevat 109,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat in sachet

Wit tot gebroken wit granulaat, ongeveer 2 mm in diameter.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kalydeco-granulaat is geïndiceerd voor behandeling van zuigelingen van ten minste 4 maanden, peuters en kinderen met een lichaamsgewicht van 5 kg tot 25 kg met cystische fibrose (CF), die een *R117H-CFTR*-mutatie of één van de volgende ‘gating-’ (klasse-III-)mutaties in het *CFTR*-gen hebben: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* of *S549R* (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Kalydeco dient uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van cystische fibrose. Wanneer het genotype van de patiënt niet bekend is, dient alvorens te beginnen met de behandeling een accurate en gevalideerde genotyperingsmethode te worden uitgevoerd om de aanwezigheid van een geïndiceerde mutatie in ten minste één allel van het *CFTR*-gen te bevestigen (zie rubriek 4.1). De fase van de poly-T-variant die met de *R117H*-mutatie wordt geïdentificeerd, dient te worden bepaald conform lokale klinische aanbevelingen.

Dosering

Zuigelingen van ten minste 4 maanden, peuters, kinderen, adolescenten en volwassenen dienen gedoseerd te worden conform Tabel 1.

Tabel 1: Doseringsadvies voor patiënten van 4 maanden en ouder

Leeftijd	Gewicht	Dosis	Totale dagelijkse dosis
4 tot 6 maanden	≥ 5 kg	25 mg granulaat, om de 12 uur oraal ingenomen met vetbevattend voedsel	50 mg
6 maanden en ouder	≥ 5 kg tot < 7 kg	25 mg granulaat, om de 12 uur oraal ingenomen met vetbevattend voedsel	50 mg
	≥ 7 kg tot < 14 kg	50 mg granulaat, om de 12 uur oraal ingenomen met vetbevattend voedsel	100 mg
	≥ 14 kg tot < 25 kg	75 mg granulaat, om de 12 uur oraal ingenomen met vetbevattend voedsel	150 mg
	≥ 25 kg	Zie de SPC voor Kalydeco tabletten voor meer informatie	

Vergeten dosis

Als er 6 uur of minder is verstreken sinds de vergeten ochtend- of avonddosis, moet de patiënt worden geadviseerd de vergeten dosis zo snel mogelijk in te nemen en vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke, geplande tijdstip in te nemen. Indien meer dan 6 uur verstreken is sinds het tijdstip waarop de dosis doorgaans wordt ingenomen, moet de patiënt worden geadviseerd om te wachten tot de volgende, geplande dosis.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers

Bij gelijktijdige toediening met sterke remmers van CYP3A bij patiënten van 6 maanden en ouder dient de dosis ivacaftor te worden verlaagd naar één sachet (25 mg ivacaftor voor patiënten met een lichaamsgewicht van 5 kg tot < 7 kg, 50 mg ivacaftor voor patiënten met een lichaamsgewicht van 7 kg tot < 14 kg, 75 mg ivacaftor voor patiënten met een lichaamsgewicht van 14 kg tot < 25 kg) tweemaal per week (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Bij gelijktijdige toediening met matige remmers van CYP3A bij patiënten van 6 maanden en ouder is de dosis ivacaftor zoals hierboven aanbevolen, maar eenmaal daags toegediend (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Wegens de variabiliteit in rijping van de cytochroomenzymen (CYP-enzymen) die betrokken zijn bij het metabolisme van ivacaftor, wordt de behandeling met ivacaftor niet aanbevolen bij gelijktijdige toediening met matige of sterke remmers van CYP3A bij patiënten van 4 tot 6 maanden, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's. In dergelijke gevallen is de aanbevolen dosis één sachet met 25 mg granulaat tweemaal per week of minder vaak (zie rubriek 4.4 en 4.5). Doseringintervallen dienen te worden aangepast in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Het is raadzaam voorzichtig te zijn bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan of gelijk aan 30 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten van 6 maanden en ouder met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) is geen dosisaanpassing nodig. Voor patiënten van 6 maanden en ouder met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) wordt een verlaagde dosis van één sachet (25 mg ivacaftor voor patiënten met een lichaamsgewicht van 5 kg tot < 7 kg, 50 mg ivacaftor voor patiënten met een lichaamsgewicht van 7 kg tot < 14 kg, 75 mg ivacaftor voor patiënten met een lichaamsgewicht van 14 kg tot < 25 kg) eenmaal daags aanbevolen. Er is geen ervaring met het gebruik van ivacaftor bij patiënten van 6 maanden en ouder met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C); daarom wordt het gebruik ervan niet aanbevolen tenzij de voordelen groter zijn dan de risico's. In dergelijke gevallen dient de aanvangsdosis te zijn zoals hierboven aanbevolen, om de andere dag toegediend. Doseringsintervallen dienen te worden aangepast in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Wegens de variabiliteit in rijping van de cytochromenzymen (CYP-enzymen) die betrokken zijn bij het metabolisme van ivacaftor, wordt de behandeling met ivacaftor niet aanbevolen bij patiënten van 4 tot 6 maanden met een leverfunctiestoornis, tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's. In dergelijke gevallen is de aanbevolen dosis één sachet (ivacaftor 25 mg) eenmaal daags of minder vaak. Doseringsintervallen dienen te worden aangepast in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4 en 5.2)

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ivacaftor bij kinderen jonger dan 4 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van patiënten jonger dan 6 jaar met een *R117H*-mutatie in het *CFTR*-gen. De beschikbare gegevens van patiënten van 6 jaar en ouder worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Elk sachet is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Elk sachet granulaat dient te worden gemengd met 5 ml zacht voedsel of vloeistof aangepast aan de leeftijd, en dient volledig en onmiddellijk te worden ingenomen. Het voedsel of de vloeistof moet op of beneden kamertemperatuur zijn. Als het niet onmiddellijk wordt ingenomen, is het mengsel gedurende één uur stabiel gebleken en daarom dient het gedurende deze periode te worden ingenomen. Kort vóór of na de inname dient een vetbevattende maaltijd of snack te worden gegeten.

Voedsel of drank die grapefruit bevat, dient te worden vermeden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alleen patiënten met CF die een *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* of *S549R* ‘gating-’ (klasse-III-) of *G970R*-mutatie in ten minste één allel van het *CFTR*-gen hadden, werden opgenomen in onderzoeken 1, 2, 5 en 7 (zie rubriek 5.1).

Voor patiënten met een *R117H-7T*-mutatie die gepaard ging met minder ernstige ziekte waren er minder aanwijzingen voor een positief effect van ivacaftor in onderzoek 6 (zie rubriek 5.1).

In onderzoek 5 werden vier patiënten met de *G970R*-mutatie opgenomen. Bij drie van de vier patiënten was de verandering in de zweetchloridetest < 5 mmol/l en deze groep toonde geen klinisch relevante verbetering in FEV₁ na 8 weken behandeling. Bij patiënten met de *G970R*-mutatie van het *CFTR*-gen kon de klinische werkzaamheid niet worden vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheidsresultaten uit een fase 2-onderzoek bij patiënten met CF die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen toonden geen statistisch significant verschil in FEV₁ aan gedurende een 16 weken durende behandeling met ivacaftor in vergelijking met placebo (zie rubriek 5.1). Daarom wordt het gebruik van ivacaftor als monotherapie bij deze patiënten niet aanbevolen.

Effect op leverfunctietests

Matige verhogingen van transaminase (alanineaminotransferase [ALAT] of aspartaataminotransferase [ASAT]) komen vaak voor bij patiënten met CF. Transaminaseverhogingen zijn waargenomen bij sommige patiënten die met ivacaftor als monotherapie werden behandeld. Daarom worden voor alle patiënten leverfunctietests aanbevolen voorafgaand aan het opstarten van ivacaftor, elke 3 maanden tijdens het eerste behandelingsjaar en daarna jaarlijks. Voor alle patiënten met een voorgeschiedenis van transaminaseverhogingen moet een frequentere controle van de leverfunctietests overwogen worden. In het geval van significante transaminaseverhogingen (bijv. patiënten met ALAT of ASAT $> 5 \times$ de bovengrens van de normaalwaarde [ULN], of ALAT of ASAT $> 3 \times$ ULN met bilirubine $> 2 \times$ ULN) moet de toediening worden onderbroken en dienen de laboratoriumonderzoeken nauwlettend te worden gevolgd totdat de afwijkingen zijn verdwenen. Na normalisatie van de transaminaseverhogingen moeten de voordelen en risico's van hervatting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Leverfunctiestoornis

Het gebruik van ivacaftor wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen groter zijn dan de risico's (zie rubriek 4.2 en 5.2). Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar over zuigelingen van 4 tot 12 maanden met een matige of ernstige leverfunctiestoornis die met ivacaftor zijn behandeld.

Nierfunctiestoornis

Het is raadzaam voorzichtig te zijn met het gebruik van ivacaftor bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten na orgaantransplantatie

Er is geen onderzoek gedaan naar ivacaftor bij patiënten met CF die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. Gebruik bij transplantatiepatiënten wordt daarom niet aanbevolen. Voor interacties met ciclosporine of tacrolimus, zie rubriek 4.5.

Interacties met geneesmiddelen

CYP3A-inductoren

De blootstelling aan ivacaftor neemt aanzienlijk af door gelijktijdig gebruik van CYP3A-inductoren, wat mogelijk tot het verlies van werkzaamheid van ivacaftor kan leiden. Daarom wordt gelijktijdige toediening van ivacaftor met sterke CYP3A-inductoren niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

CYP3A-remmers

De blootstelling aan ivacaftor neemt toe bij gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A-remmers. De dosis ivacaftor moet worden aangepast bij gelijktijdig gebruik met sterke of matige CYP3A-remmers (zie rubriek 4.2 en 4.5). Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar over zuigelingen van 4 tot 12 maanden die behandeld zijn met ivacaftor in combinatie met matige of sterke CYP3A-remmers (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Pediatrische patiënten

Gevalen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglenzen/cataract zonder impact op het gezichtsvermogen zijn gemeld bij pediatrische patiënten die behandeld werden met ivacaftor. Hoewel in sommige gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals het gebruik van corticosteroiden en blootstelling aan straling), kan een mogelijk risico verbonden met de behandeling met ivacaftor niet worden uitgesloten. Bij pediatrische patiënten die met de ivacaftorbehandeling starten, is oftalmologisch onderzoek voorafgaand aan en tijdens de behandeling aanbevolen.

Lactosegehalte

Kalydeco bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ivacaftor is een substraat van CYP3A4 en CYP3A5. Het is een zwakke remmer van CYP3A en P-gp en een potentiële remmer van CYP2C9. Uit in-vitro-onderzoek is gebleken dat ivacaftor geen substraat is voor P-gp.

Geneesmiddelen die de farmacokinetiek van ivacaftor beïnvloeden

CYP3A-inductoren

Door gelijktijdige toediening van ivacaftor met rifampicine, een sterke CYP3A-inductor, werd de blootstelling aan ivacaftor (AUC) met 89% verlaagd en werd de blootstelling aan hydroxymethyl-ivacaftor (M1) in mindere mate dan ivacaftor verlaagd. Gelijktijdige toediening van ivacaftor met sterke CYP3A-inductoren, zoals rifampicine, rifabutine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen wanneer ivacaftor wordt gebruikt met matige of zwakke inductoren van CYP3A.

CYP3A-remmers

Ivacaftor is een gevoelig CYP3A-substraat. Door gelijktijdige toediening met ketoconazol, een sterke CYP3A-remmer, werd de blootstelling aan ivacaftor 8,5 keer verhoogd (gemeten als oppervlakte onder de curve [AUC]) en werd blootstelling aan M1 in mindere mate verhoogd dan ivacaftor. Een verlaging van de ivacaftor-dosis wordt aanbevolen voor gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromycine en claritromycine (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Gelijktijdige toediening met fluconazol, een matige CYP3A-remmer, verhoogde de blootstelling aan ivacaftor met 3 keer en verhoogde de blootstelling aan M1 in mindere mate dan ivacaftor. Een verlaging van de dosis ivacaftor wordt aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig matige CYP3A-remmers, zoals fluconazol, erytromycine en verapamil, innemen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Gelijktijdige toediening van ivacaftor met grapefruitsap, dat één of meer componenten bevat die CYP3A matig remmen, kan de blootstelling aan ivacaftor verhogen. Voedsel of drank die grapefruit bevat, dient te worden vermeden tijdens behandeling met ivacaftor (zie rubriek 4.2).

Mogelijke interactie van ivacaftor met transporteiwitten

Uit in-vitro-onderzoek is gebleken dat ivacaftor geen substraat is voor OATP1B1 of OATP1B3. *In vitro* zijn ivacaftor en de metaboliëten ervan substraten van BCRP. Door de hoge intrinsieke permeabiliteit en beperkte waarschijnlijkheid dat ivacaftor intact wordt uitgescheiden, wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van BCRP-remmers de blootstelling aan ivacaftor en M1-IVA niet wijzigt, terwijl elke mogelijke wijziging van de blootstelling aan M6-IVA naar verwachting niet klinisch relevant is.

Ciprofloxacin

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met ivacaftor had geen invloed op de blootstelling van ivacaftor. Dosisaanpassing is niet nodig wanneer ivacaftor gelijktijdig wordt toegediend met ciprofloxacin.

Geneesmiddelen die door ivacaftor worden beïnvloed

Toediening van ivacaftor kan de systemische blootstelling verhogen aan geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van CYP2C9 en/of P-gp en/of CYP3A, waardoor het therapeutische effect en de bijwerkingen ervan kunnen toenemen of langer kunnen aanhouden.

CYP2C9-substraten

Ivacaftor kan CYP2C9 remmen. Daarom wordt controle van de *International Normalised Ratio* (INR) aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening van warfarine met ivacaftor. Andere geneesmiddelen waaraan de blootstelling verhoogd kan zijn, zijn glimepiride en glipizide. Deze geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Digoxine en andere P-gp substraten

Gelijktijdige toediening met digoxine, een gevoelig P-gp substraat, resulteerde in een 1,3-voudige verhoging van de blootstelling aan digoxine, wat overeenkomt met een zwakke remming van P-gp door ivacaftor. Toediening van Kalydeco kan de systemische blootstelling verhogen aan geneesmiddelen die gevoelige substraten van P-gp zijn, waardoor het therapeutische effect en de bijwerkingen ervan kunnen toenemen of langer kunnen aanhouden. Bij gelijktijdig gebruik met digoxine of andere substraten van P-gp met een smalle therapeutische breedte, zoals ciclosporine,

everolimus, sirolimus of tacrolimus, is voorzichtigheid geboden en wordt controle op passende wijze aanbevolen.

CYP3A-substraten

Door gelijktijdige toediening met (oraal) midazolam, een gevoelig CYP3A-substraat, werd de blootstelling aan midazolam 1,5 keer verhoogd, dit komt overeen met een zwakke remming van CYP3A door ivacaftor. Er is geen dosisaanpassing nodig van CYP3A-substraten zoals midazolam, alprazolam, diazepam of triazolam wanneer deze middelen gelijktijdig met ivacaftor worden toegediend.

Hormonale anticonceptiva

Ivacaftor is onderzocht in combinatie met een oraal anticonceptivum dat oestrogeen/progesteron bevat en bleek geen significant effect te hebben op de blootstelling aan het orale anticonceptivum. Daarom is dosisaanpassing van orale anticonceptiva niet nodig.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van ivacaftor bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van ivacaftor te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ivacaftor en/of de metaboliëten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat ivacaftor in de melk van lacterende vrouwelijke ratten wordt uitgescheiden. Bijgevolg kan risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ivacaftor moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van ivacaftor op de vruchtbaarheid bij de mens. Ivacaftor had een effect op de vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ivacaftor heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ivacaftor kan duizeligheid veroorzaken (zie rubriek 4.8) en daarom dient patiënten die duizeligheid ondervinden, te worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot de symptomen afnemen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden ondervonden door patiënten van 6 jaar en ouder zijn hoofdpijn (23,9%), orofaryngeale pijn (22,0%), bovenste luchtweginfectie (22,0%), neusverstopping (20,2%), abdominale pijn (15,6%), nasofaryngitis (14,7%), diarree (12,8%), duizeligheid (9,2%), rash (12,8%) en bacteriën in sputum (12,8%). Transaminaseverhogingen kwamen voor bij 12,8% van met ivacaftor behandelde patiënten versus 11,5% van met placebo behandelde patiënten.

Bij patiënten in de leeftijd van 2 tot 6 jaar waren de vaakst voorkomende bijwerkingen neusverstopping (26,5%), bovenste luchtweginfectie (23,5%), transaminaseverhogingen (14,7%), rash (11,8%) en bacteriën in sputum (11,8%).

Ernstige bijwerkingen bij patiënten die ivacaftor toegediend kregen, waren onder meer abdominale pijn en transaminaseverhogingen (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die met ivacaftor werden waargenomen in klinische onderzoeken (placebogecontroleerde en niet-gecontroleerde onderzoeken) waarin de duur van de blootstelling aan ivacaftor varieerde van 16 weken tot 144 weken. De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie	zeer vaak
	Nasofaryngitis	zeer vaak
	Rhinitis	vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	zeer vaak
	Duizeligheid	zeer vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorpijn	vaak
	Oorongemak	vaak
	Tinnitus	vaak
	Trommelvlieshyperemie	vaak
	Vestibulaire aandoening	vaak
	Verstopt oor	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Orofaryngeale pijn	zeer vaak
	Neusverstopping	zeer vaak
	Sinusverstopping	vaak
	Faryngeaal erytheem	vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale pijn	zeer vaak
	Diarree	zeer vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminaseverhogingen	zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	zeer vaak

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstgezwel	vaak
	Borstontsteking	soms
	Gynaecomastie	soms
	Tepelaandoening	soms
	Tepelpijn	soms
Onderzoeken	Bacteriën in sputum	zeer vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Transaminaseverhogingen

Tijdens de 48 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken 1 en 2 bij patiënten van 6 jaar en ouder was de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8 , > 5 of $> 3 \times \text{ULN}$ respectievelijk 3,7%, 3,7% en 8,3% bij met ivacaftor behandelde patiënten en 1,0%, 1,9% en 8,7% bij met placebo behandelde patiënten. Twee patiënten, één die placebo en één die ivacaftor kreeg, stopten definitief met de behandeling in verband met verhoogde transaminasen, beiden hadden $> 8 \times \text{ULN}$. Geen enkele met ivacaftor behandelde patiënt heeft een transaminaseverhoging $> 3 \times \text{ULN}$ in combinatie met verhoogde totaalbilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ ondervonden. Bij met ivacaftor behandelde patiënten verdwenen de meeste transaminaseverhogingen tot maximaal $5 \times \text{ULN}$ zonder onderbreking van de behandeling. De toediening van ivacaftor werd bij de meeste patiënten met transaminaseverhogingen $> 5 \times \text{ULN}$ onderbroken. In alle gevallen waarbij de toediening van ivacaftor werd onderbroken in verband met verhoogde transaminasen en vervolgens hervat, was deze hervatting succesvol (zie rubriek 4.4).

Tijdens de placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken (tot 24 weken) met tezacaftor/ivacaftor was de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8 , > 5 of $> 3 \times \text{ULN}$ 0,2%, 1,0% en 3,4% bij met tezacaftor/ivacaftor behandelde patiënten en 0,4%, 1,0% en 3,4% bij met placebo behandelde patiënten. Eén patiënt (0,2%) die de behandeling kreeg en 2 patiënten (0,4%) die placebo kregen, stopten definitief met de behandeling in verband met verhoogde transaminasen. Geen enkele met tezacaftor/ivacaftor behandelde patiënt heeft een transaminaseverhoging $> 3 \times \text{ULN}$ in combinatie met verhoogde totaalbilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ ondervonden.

Tijdens het 24 weken durende, placebogecontroleerde fase 3-onderzoek met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bedroegen deze cijfers 1,5%, 2,5% en 7,9% bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 1,0%, 1,5% en 5,5% bij met placebo behandelde patiënten. De incidentie van transaminaseverhogingen als bijwerking was 10,9% bij patiënten behandeld met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en 4,0% bij patiënten behandeld met placebo.

Pediatrische patiënten

De veiligheidsgegevens van ivacaftor werden geëvalueerd bij 6 patiënten van 4 tot 6 maanden, 11 patiënten van 6 tot 12 maanden, 19 patiënten van 12 tot 24 maanden, 34 patiënten van 2 tot 6 jaar, 61 patiënten van 6 tot 12 jaar en 94 patiënten van 12 tot 18 jaar.

Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij pediatrische patiënten van 4 maanden en ouder en komt ook overeen met volwassen patiënten.

De incidentie van transaminaseverhogingen (ALAT of ASAT) waargenomen in onderzoeken 2, 5 en 6 (patiënten van 6 tot 12 jaar), onderzoek 7 (patiënten van 2 tot 6 jaar) en onderzoek 8 (patiënten van 6 tot 24 maanden) is beschreven in Tabel 3. In de placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van transaminaseverhogingen vergelijkbaar tussen de behandeling met ivacaftor (15,0%) en placebo (14,6%). De piek-LFT-verhogingen waren doorgaans hoger bij pediatrische patiënten dan bij oudere patiënten. Bij alle populaties normaliseerden de piek-LFT-verhogingen tot de uitgangswaarden

na onderbreking van de behandeling en in bijna alle gevallen waarin de toediening van ivacaftor werd onderbroken wegens verhoogde transaminasen en vervolgens hervat, was deze hervatting succesvol (zie rubriek 4.4). Er werden gevallen waargenomen die wijzen op positieve ‘rechallenge’. In onderzoek 7 werd ivacaftor definitief stopgezet bij één patiënt. In onderzoek 8 was er geen enkele patiënt in beide leeftijdscohorten die een verhoging in totaalbilirubine had of stopte met de behandeling met ivacaftor vanwege verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.4 voor de behandeling van verhoogde transaminasen).

Tabel 3: Transaminaseverhogingen bij patiënten van 4 maanden tot < 12 jaar behandeld met ivacaftor als monotherapie

	n	% patiënten > 3× ULN	% patiënten > 5× ULN	% patiënten > 8× ULN
6 tot < 12 jaar	40	15,0% (6)	2,5% (1)	2,5% (1)
2 tot < 6 jaar	34	14,7% (5)	14,7% (5)	14,7% (5)
12 tot < 24 maanden	18	27,8% (5)	11,1% (2)	11,1% (2)
6 tot < 12 maanden	11	9,1% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)
4 tot < 6 maanden	6	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor overdosering met ivacaftor. Behandeling van overdosering omvat algemene ondersteunende maatregelen, inclusief monitoren van vitale functies, leverfunctietests en observatie van de klinische status van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere respiratoire middelen, ATC-code: R07AX02

Werkingsmechanisme

Ivacaftor is een potentiator van het CFTR-eiwit, d.w.z. *in vitro* verhoogt ivacaftor CFTR-kanaal-‘gating’ waardoor chloridetransport wordt versterkt in gespecificeerde ‘gating’-mutaties (zoals vermeld in rubriek 4.1) met verminderde ‘open probabiteit’ van het kanaal in vergelijking met normale CFTR. Ivacaftor versterkte ook de ‘open probabiteit’ van *R117H-CFTR*, een mutatie die zowel een lage ‘open probabiteit’ (gating) als verminderde kanaalstroomamplitude (geleidingswaarde) heeft. De *G970R*-mutatie veroorzaakt een *splicing defect* waardoor er weinig tot geen CFTR-eiwit op het celoppervlak aanwezig is. Dit kan een verklaring zijn voor de resultaten die bij proefpersonen met deze mutatie in onderzoek 5 zijn waargenomen (zie Farmacodynamische effecten en Klinische werkzaamheid en veiligheid).

In-vitroresponsen die in patch-clamp experimenten met een enkel kanaal werden vastgesteld met behulp van membraanpatches afkomstig van knaagdiercellen die mutante CFTR-vormen tot expressie brachten, komen niet noodzakelijkerwijs overeen met de farmacodynamische respons *in vivo* (bijv. zweetchloride) of het klinische voordeel. Het exacte mechanisme dat ertoe leidt dat ivacaftor de

'gating'-activiteit van normale en sommige mutante CFTR-vormen in dit systeem versterkt, is nog niet volledig opgehelderd.

Farmacodynamische effecten

Bij onderzoeken 1 en 2 bij patiënten met de *G551D*-mutatie in één allel van het *CFTR*-gen, leidde ivacaftor tot snelle (15 dagen), aanzienlijke (de gemiddelde verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was respectievelijk -48 mmol/l [95%-BI: -51; -45] en -54 mmol/l [95%-BI: -62; -47]) en voortdurende (tot en met 48 weken) verminderingen van de zweetchlorideconcentratie.

In deel 1 van onderzoek 5 bij patiënten met een niet-*G551D*-'gating'-mutatie in het *CFTR*-gen veroorzaakte de behandeling met ivacaftor een snelle (15 dagen) en aanzienlijke gemiddelde verandering in zweetchloride van -49 mmol/l (95%-BI: -57; -41) vanaf de uitgangssituatie tot en met 8 weken behandeling. Bij patiënten met de *G970R-CFTR*-mutatie bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in zweetchloride in week 8 echter -6,25 (6,55) mmol/l. In deel 2 van het onderzoek werden resultaten waargenomen die vergelijkbaar waren met deel 1. Tijdens het follow-upbezoek op week 4 (4 weken na de laatste toediening van ivacaftor) benaderden de gemiddelde zweetchlorideconcentraties in elke groep de concentraties die gemeten werden vóór aanvang van de behandeling.

In onderzoek 6 bij patiënten van 6 jaar of ouder met CF die een *R117H*-mutatie in het *CFTR*-gen hadden, bedroeg het behandelingsverschil voor de gemiddelde verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met 24 weken behandeling -24 mmol/l (95%-BI: -28; -20). In subgroepanalyses naar leeftijd was het behandelingsverschil -21,87 mmol/l (95%-BI: -26,46; -17,28) bij patiënten van 18 jaar of ouder, en -27,63 mmol/l (95%-BI: -37,16; -18,10) bij patiënten in de leeftijd van 6 tot 11 jaar. Twee patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar werden in dit onderzoek opgenomen.

In onderzoek 7 bij patiënten van 2 tot 6 jaar met een 'gating'-mutatie op ten minste 1 allel van het *CFTR*-gen die tweemaal daags ofwel 50 mg ofwel 75 mg ivacaftor toegediend kregen, bedroeg de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride -47 mmol/l (95%-BI: -58; -36) vanaf de uitgangssituatie tot week 24.

In onderzoek 8 bij patiënten met CF jonger dan 24 maanden bedroeg de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride -65,1 mmol/l (95%-BI: -74,1; -56,0) vanaf de uitgangssituatie tot week 24. De resultaten kwamen overeen in de leeftijdscohorten van 12 tot 24 maanden, van 6 tot 12 maanden en van 4 tot 6 maanden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

*Onderzoek 1 en 2: onderzoeken bij patiënten met CF die *G551D*-'gating'-mutaties hebben*

De werkzaamheid van ivacaftor is geëvalueerd in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken in meerdere centra met klinisch stabiele patiënten met CF die de *G551D*-mutatie in het *CFTR*-gen op ten minste 1 allel hadden en bij wie FEV₁ ≥ 40% was voorspeld.

Patiënten in beide onderzoeken werden 1:1 gerandomiseerd om gedurende 48 weken hetzij 150 mg ivacaftor hetzij placebo om de 12 uur met vetbevattend voedsel te ontvangen als aanvulling op hun voorgeschreven behandelingen voor CF (bijv. tobramycine, dornase alfa). Het gebruik van inhalatietherapie met hypertone natriumchloride was niet toegestaan.

In onderzoek 1 werden 161 patiënten van 12 jaar of ouder geëvalueerd; 122 (75,8%) patiënten hadden de *F508del*-mutatie in het tweede allel. Bij aanvang van het onderzoek gebruikten patiënten in de placebogroep sommige geneesmiddelen in een hogere frequentie dan de ivacaftorgroep. Deze

geneesmiddelen omvatten dornase alfa (73,1% versus 65,1%), salbutamol (53,8% versus 42,2%), tobramycine (44,9% versus 33,7%) en salmeterol/fluticason (41,0% versus 27,7%). In de uitgangssituatie was de gemiddelde voorspelde FEV₁ 63,6% (bereik: 31,6% tot 98,2%) en de gemiddelde leeftijd was 26 jaar (bereik: 12 tot 53 jaar).

In onderzoek 2 werden 52 patiënten geëvalueerd die tijdens de screening 6 tot 11 jaar waren; gemiddeld (SD) lichaamsgewicht was 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) patiënten hadden de *F508del*-mutatie in het tweede allel. In de uitgangssituatie was de gemiddelde voorspelde FEV₁ 84,2% (bereik: 44,0% tot 133,8%) en de gemiddelde leeftijd was 9 jaar (bereik: 6 tot 12 jaar); 8 (30,8%) patiënten in de placebogroep en 4 (15,4%) patiënten in de ivacaftorgroep hadden een FEV₁ minder dan 70% voorspeld in de uitgangssituatie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt in beide onderzoeken was de gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in procent voorspelde FEV₁ tot en met 24 weken behandeling.

Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was 10,6 procentpunten (8,6; 12,6) in onderzoek 1 en 12,5 procentpunten (6,6; 18,3) in onderzoek 2. Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde relatieve verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was 17,1% (13,9; 20,2) in onderzoek 1 en 15,8% (8,4; 23,2) in onderzoek 2. De gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 in FEV₁ (l) was 0,37 l bij de ivacaftorgroep en 0,01 l bij de placebogroep in onderzoek 1 en 0,30 l in de ivacaftorgroep en 0,07 l in de placebogroep in onderzoek 2. In beide onderzoeken waren verbeteringen in FEV₁ snel in aanvang (dag 15) en duurzaam tot en met 48 weken.

Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 bij patiënten van 12 tot 17 jaar in onderzoek 1 was 11,9 procentpunten (5,9; 17,9). Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 bij patiënten met voorspelde FEV₁ hoger dan 90% in de uitgangssituatie in onderzoek 2 was 6,9 procentpunten (-3,8; 17,6).

De resultaten voor klinisch relevante secundaire eindpunten worden getoond in Tabel 4.

Tabel 4: Effect van ivacaftor op andere werkzaamheidseindpunten in onderzoeken 1 en 2

Eindpunt	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
	Behandelingsverschil ^a (95%-BI)	P-waarde	Behandelingsverschil ^a (95%-BI)	P-waarde
Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in CFQ-R^b-respiratoire domeinscore (punten)^c				
Tot en met week 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Tot en met week 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relatief risico van pulmonale exacerbatie				
Tot en met week 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Tot en met week 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in lichaamsgewicht (kg)				
In week 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
In week 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in BMI (kg/m²)				
In week 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
In week 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie in z-scores				
Gewicht naar leeftijd z-score in week 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI naar leeftijd z-score in week 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

BI: betrouwbaarheidsinterval; NA: niet geanalyseerd vanwege lage incidentie van voorvallen

^a Behandelingsverschil = effect van ivacaftor - effect van placebo

^b CFQ-R: Herziene cystische fibrose vragenlijst is een ziekte-specifieke maat voor de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven voor CF.

^c Gegevens uit onderzoek 1 werden samengevoegd uit CFQ-R voor volwassenen/adolescenten en CFQ-R voor kinderen van 12 tot 13 jaar; gegevens uit onderzoek 2 werden verkregen uit CFQ-R voor kinderen van 6 tot 11 jaar.

^d Hazardratio voor tijd tot eerste pulmonale exacerbatie

^e Bij proefpersonen jonger dan 20 jaar (CDC-groeitabellen)

Onderzoek 5: onderzoek bij CF-patiënten met niet-G551D-‘gating’-mutaties

Onderzoek 5 was een uit twee delen bestaand, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd cross-over fase 3-onderzoek (deel 1) gevolgd door een open-label extensieperiode van 16 weken (deel 2) ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor bij CF-patiënten van 6 jaar en ouder met een G970R- of niet-G551D-‘gating’-mutatie in het CFTR-gen (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P of G1349D).

In deel 1 werden de patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel 150 mg ivacaftor ofwel placebo om de 12 uur toegediend met vetbevattend voedsel gedurende 8 weken naast hun voorgeschreven CF-behandelingen en gevolgd door de andere behandeling gedurende een tweede periode van 8 weken na een wash-outperiode van 4 tot 8 weken. Het gebruik van inhalatietherapie met hypertone fysiologische zoutoplossing was niet toegestaan. In deel 2 kregen alle patiënten ivacaftor zoals aangeduid in deel 1 gedurende 16 bijkomende weken. De duur van de voortgezette behandeling met ivacaftor bedroeg 24 weken voor de patiënten die in deel 1 gerandomiseerd waren naar de behandelingsvolgorde placebo/ivacaftor en 16 weken voor de patiënten die in deel 1 gerandomiseerd waren naar de behandelingsvolgorde ivacaftor/placebo.

Negenendertig patiënten (gemiddelde leeftijd 23 jaar) met een voorspelde FEV₁ van $\geq 40\%$ in de uitgangssituatie (gemiddelde voorspelde FEV₁ 78% [tussen 43% en 119%]) werden in het onderzoek opgenomen. Tweeënzestig procent (24/39) van hen was drager van de *F508del-CFTR*-mutatie in het tweede allel. In totaal zetten 36 patiënten de behandeling voort in deel 2 (18 per behandelingsvolgorde).

In deel 1 van onderzoek 5 was bij de patiënten die met placebo werden behandeld de gemiddelde procent voorspelde FEV₁ in de uitgangssituatie 79,3%, terwijl deze waarde 76,4% bedroeg bij de patiënten die met ivacaftor werden behandeld. De gemiddelde algemene waarde na de uitgangssituatie was respectievelijk 76,0% en 83,7%. De gemiddelde absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 (primaire werkzaamheidseindpunt) was 7,5% in de ivacaftorperiode en -3,2% in de placeboperiode. Het waargenomen behandelingsverschil (95%-BI) tussen ivacaftor en placebo was 10,7% (7,3; 14,1) ($P < 0,0001$).

Tabel 5 toont het effect van ivacaftor in de algemene populatie van onderzoek 5 (inclusief de secundaire eindpunten absolute verandering in BMI na 8 weken behandeling en absolute verandering in respiratoire domeinscore van de CFQ-R na 8 weken behandeling) en per afzonderlijke mutatie (absolute verandering in zweetchloride en in procent voorspelde FEV₁ in week 8). Op basis van klinische (procent voorspelde FEV₁) en farmacodynamische (zweetchloride) responsen op ivacaftor kon de werkzaamheid niet worden vastgesteld bij patiënten met de *G970R*-mutatie.

Tabel 5: Effect van ivacaftor voor werkzaamheidsvariabelen in de algemene populatie en voor specifieke *CFTR*-mutaties

Absolute verandering in procent voorspelde FEV ₁	BMI (kg/m ²)	CFQ-R respiratoire domeinscore (punten)
Tot en met week 8	In week 8	Tot en met week 8
Alle patiënten (N=39) Resultaten weergegeven als gemiddelde (95%-BI) verandering vanaf de uitgangssituatie bij patiënten behandeld met ivacaftor t.o.v. patiënten behandeld met placebo:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Patiënten per mutatietype (n) Resultaten weergegeven als gemiddelde (minimum, maximum) verandering vanaf de uitgangssituatie bij patiënten behandeld met ivacaftor in week 8*:		
Mutatie (n)	Absolute verandering in zweetchloride (mmol/l)	Absolute verandering in procent voorspelde FEV ₁ (procentpunten)
	In week 8	In week 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)

* Er werden geen statistische tests uitgevoerd vanwege het kleine aantal patiënten per mutatie.

† Geeft de resultaten weer van de enige patiënt met de *G551S*-mutatie met gegevens van het meetpunt in 8 weken.

†† n=3 voor de analyse van absolute verandering in zweetchloride.

Veroorzaakt een *splicing defect*, waardoor er weinig tot geen *CFTR*-eiwit op het celoppervlak aanwezig is.

In deel 2 van onderzoek 5 bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ na 16 weken (patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsvolgorde ivacaftor/placebo in deel 1) voortgezette behandeling met ivacaftor 10,4% (13,2%). Tijdens het follow-upbezoek 4 weken na toediening van de laatste dosis ivacaftor, bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ van deel 2, week 16 -5,9% (9,4%). Voor de patiënten die in deel 1 naar de behandelingsvolgorde placebo/ivacaftor gerandomiseerd waren, werd een verdere gemiddelde (SD) verandering van 3,3% (9,3%) in procent voorspelde FEV₁ vastgesteld na de bijkomende 16 weken behandeling met ivacaftor. Tijdens het follow-upbezoek 4 weken na toediening van de laatste dosis ivacaftor, bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ van deel 2, week 16 -7,4% (5,5%).

Onderzoek 3: onderzoek bij patiënten met CF met de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen

Onderzoek 3 (deel A) was een 16 weken durend, 4:1 gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallelgroep fase 2-onderzoek van ivacaftor (150 mg om de 12 uur) bij 140 patiënten met CF van 12 jaar en ouder die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen en bij wie FEV₁ ≥ 40% was voorspeld.

De gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 16 in procent voorspelde FEV₁ (primaire werkzaamheidseindpunt) was 1,5 procentpunten in de ivacaftorgroep en -0,2 procentpunten in de placebogroep. Het geraamde behandelingsverschil voor ivacaftor versus placebo was 1,7 procentpunten (95%-BI: -0,6; 4,1); dit verschil was niet statistisch significant ($P=0,15$).

Onderzoek 4: open-label verlengd onderzoek

In onderzoek 4 werden patiënten die de behandeling in onderzoeken 1 en 2 met placebo hadden voltooid, overgeschakeld op ivacaftor, terwijl patiënten die met ivacaftor werden behandeld, dit bleven toegediend krijgen gedurende ten minste 96 weken, d.w.z. de duur van de behandeling met ivacaftor was dus ten minste 96 weken voor patiënten in de placebo/ivacaftorgroep en ten minste 144 weken voor patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep.

Honderdvierenveertig (144) patiënten uit onderzoek 1 werden ingeschreven in onderzoek 4, waarvan 67 in de placebo/ivacaftorgroep en 77 in de ivacaftor/ivacaftorgroep. Achtenveertig (48) patiënten uit onderzoek 2 werden ingeschreven in onderzoek 4, waarvan 22 in de placebo/ivacaftorgroep en 26 in de ivacaftor/ivacaftorgroep.

Tabel 6 toont de resultaten van de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ voor beide patiëntengroepen. Voor de patiënten in de placebo/ivacaftorgroep is de waarde in de uitgangssituatie voor het procent voorspelde FEV₁ die van onderzoek 4, terwijl de waarde in de uitgangssituatie voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep die van onderzoeken 1 en 2 is.

Tabel 6: Effect van ivacaftor op het procent voorspelde FEV₁ in onderzoek 4

Oorspronkelijk onderzoek en behandelingsgroep	Duur van de ivacaftorbehandeling (weken)	Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in procent voorspelde FEV ₁ (procentpunten)	
		N	Gemiddelde (SD)
Onderzoek 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)
Onderzoek 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)

* Behandeling tijdens een geblindeerd, gecontroleerd fase 3-onderzoek van 48 weken.

[†] Verandering ten opzichte van de waarde in de uitgangssituatie van het vorige onderzoek na 48 weken placebobehandeling.

Bij vergelijking van de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ met de waarde in de uitgangssituatie in onderzoek 4 was de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ 0,0% (9,05) voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep (n=72) die uit onderzoek 1 kwamen en 0,6% (9,1) voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep (n=25) die uit onderzoek 2 kwamen. Dit toont aan dat de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep de verbetering in procent voorspelde FEV₁ die in week 48 van het initiële onderzoek (dag 0 tot en met week 48) werd vastgesteld, bleven behouden tot en met week 144. Er waren geen bijkomende verbeteringen in onderzoek 4 (week 48 tot en met week 144).

Voor de patiënten in de placebo/ivacaftorgroep van onderzoek 1 was het aantal pulmonale exacerbaties op jaarbasis hoger in het initiële onderzoek wanneer de patiënten een placebo kregen (1,34 gevallen/jaar) dan tijdens onderzoek 4 wanneer de patiënten overschakelden op ivacaftor (0,48 gevallen/jaar van dag 1 tot week 48, en 0,67 gevallen/jaar van week 48 tot week 96). Voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep van onderzoek 1 was het aantal pulmonale exacerbaties op jaarbasis 0,57 gevallen/jaar van dag 1 tot week 48 wanneer de patiënten ivacaftor kregen. Wanneer zij in onderzoek 4 kwamen, bedroeg het aantal pulmonale exacerbaties op jaarbasis 0,91 gevallen/jaar van dag 1 tot week 48 en 0,77 gevallen/jaar van week 48 tot week 96.

Voor de patiënten die uit onderzoek 2 kwamen, was het aantal gevallen over het algemeen laag.

Onderzoek 6: onderzoek bij patiënten met CF met een R117H-mutatie in het CFTR-gen

Onderzoek 6 evalueerde 69 patiënten van 6 jaar of ouder; 53 (76,8%) patiënten hadden de *F508del*-mutatie in het tweede allel. De bevestigde *R117H*-poly-T-variant was *5T* bij 38 patiënten en *7T* bij 16 patiënten. In de uitgangssituatie was de gemiddelde voorspelde FEV₁ 73% (bereik: 32,5% tot 105,5%) en was de gemiddelde leeftijd 31 jaar (bereik: 6 tot 68 jaar). De gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 in procent voorspelde FEV₁ (primaire werkzaamheidseindpunt) was 2,57 procentpunten in de ivacaftorgroep en 0,46 procentpunten in de placebogroep. Het geraamde behandelingsverschil voor ivacaftor versus placebo was 2,1 procentpunten (95%-BI: -1,1; 5,4).

Er werd een vooraf geplande subgroepanalyse uitgevoerd bij patiënten van 18 jaar en ouder (26 patiënten op placebo en 24 op ivacaftor). Behandeling met ivacaftor resulteerde in een gemiddelde absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ tot en met week 24 van 4,5 procentpunten in de ivacaftorgroep versus -0,46 procentpunten in de placebogroep. Het geraamde behandelingsverschil voor ivacaftor versus placebo was 5,0 procentpunten (95%-BI: 1,1; 8,8).

In een subgroepanalyse bij patiënten met een bevestigde genetische variant *R117H-5T*, was het verschil in de gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 in procent voorspelde FEV₁ tussen ivacaftor en placebo 5,3% (95%-BI: 1,3; 9,3). Bij patiënten met een bevestigde genetische variant *R117H-7T* was het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo 0,2% (95%-BI: -8,1; 8,5).

Voor secundaire werkzaamheidsvariabelen werden geen behandelingsverschillen voor ivacaftor versus placebo waargenomen voor absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in BMI in week 24 of voor tijd tot eerste pulmonale exacerbatie. Er werden behandelingsverschillen waargenomen voor absolute verandering in de CFQ-R-score voor respiratoir domein tot en met week 24 (het verschil in behandeling van ivacaftor versus placebo was 8,4 punten [95%-BI: 2,2; 14,6]) en voor de gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie in zweetchloride (zie Farmacodynamische effecten).

Onderzoek 7: onderzoek bij pediatrische patiënten met CF van 2 tot 6 jaar met de G551D- of een andere 'gating'-mutatie

Bij 34 patiënten in de leeftijd van 2 tot 6 jaar met CF die een *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*- of *S549R*-mutatie in het *CFTR*-gen hadden, werden het farmacokinetisch profiel, de veiligheid en de werkzaamheid van ivacaftor beoordeeld in een niet-gecontroleerd onderzoek met ivacaftor van 24 weken (patiënten die minder dan 14 kg wogen, kregen 50 mg ivacaftor en patiënten die 14 kg of meer wogen, kregen 75 mg ivacaftor). Ivacaftor werd om de 12 uur oraal toegediend met vetbevattend voedsel naast hun voorgeschreven CF-behandeling.

De patiënten in onderzoek 7 waren in de leeftijd van 2 tot 6 jaar (gemiddelde leeftijd 3 jaar). Zesentwintig van de 34 patiënten die aan het onderzoek deelnamen (76,5%) hadden een *CFTR*-genotype *G551D/F508del*, terwijl slechts 2 patiënten een niet-*G551D*-mutatie (*S549N*) hadden. De gemiddelde (SD) zweetchlorideconcentratie in de uitgangssituatie (n=25) bedroeg 97,88 mmol/l (14,00). De gemiddelde (SD) fecale elastase-1-waarde in de uitgangssituatie (n=27) bedroeg 28 µg/g (95).

Het primaire eindpunt voor de veiligheid werd beoordeeld tot en met week 24 (zie rubriek 4.8). De secundaire en exploratieve eindpunten voor de werkzaamheid die beoordeeld werden, waren de absolute verandering in zweetchlorideconcentratie gedurende 24 weken behandeling vanaf de uitgangssituatie, de absolute verandering in gewicht, body-mass index (BMI) en gestalte (ondersteund door de z-scores voor gewicht, BMI en gestalte) na 24 weken behandeling vanaf de uitgangssituatie,

en de metingen van de pancreasfunctie, zoals fecale elastase-1. Gegevens over procent voorspelde FEV₁ (exploratief eindpunt) waren beschikbaar voor 3 patiënten in de groep die 50 mg ivacaftor kreeg en 17 patiënten in de groep die 75 mg ivacaftor kreeg.

De gemiddelde (SD), algehele (beide doseringsgroepen van ivacaftor gecombineerd) absolute verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie tot week 24 bedroeg 0,32 kg/m² (0,54) en de gemiddelde (SD), algehele verandering in z-score voor BMI-volgens-leeftijd bedroeg 0,37 (0,42). De gemiddelde (SD), algehele verandering in z-score voor gestalte-volgens-leeftijd bedroeg -0,01 (0,33). De gemiddelde (SD), algehele verandering vanaf de uitgangssituatie in fecale elastase-1 (n=27), bedroeg 99,8 µg/g (138,4). Zes patiënten met aanvangsspiegels onder de 200 µg/g bereikten in week 24 een spiegel van ≥ 200 µg/g. De gemiddelde (SD) algehele verandering in procent voorspelde FEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot week 24 (exploratief eindpunt) bedroeg 1,8 (17,81).

Onderzoek 8: onderzoek bij pediatrische patiënten met CF jonger dan 24 maanden

Bij patiënten met CF van 4 tot 24 maanden werden het farmacokinetisch profiel, de veiligheid en de werkzaamheid van ivacaftor beoordeeld in een voltooid cohort met patiënten in een lopend klinisch open-label fase 3-onderzoek van 24 weken bij patiënten jonger dan 24 maanden (onderzoek 8).

In deel B van onderzoek 8 werden 19 patiënten van 12 tot 24 maanden (gemiddelde leeftijd 15,2 maanden in de uitgangssituatie) opgenomen, waarbij 18 patiënten de behandelingsperiode van 24 weken voltooiden, werden 11 patiënten van 6 tot 12 maanden (gemiddelde leeftijd 9,0 maanden in de uitgangssituatie) opgenomen, waarbij alle 11 patiënten de behandelingsperiode van 24 weken voltooiden, en werden 6 patiënten van 4 tot 6 maanden (gemiddelde leeftijd 4,5 maanden in de uitgangssituatie) opgenomen, waarbij alle 6 patiënten de behandelingsperiode van 24 weken voltooiden. Bij elk onderzoeksbezoek kregen de patiënten 25 mg, 50 mg of 75 mg ivacaftor in overeenstemming met hun leeftijd en gewicht (zie rubriek 4.2). Ivacaftor werd om de 12 uur oraal toegediend met vetbevattend voedsel. De patiënten zetten hun voorgeschreven standaardzorg met therapieën voor CF voort.

In deel B van onderzoek 8 werd het primaire eindpunt voor de veiligheid beoordeeld tot en met week 24 (zie rubriek 4.8). De secundaire eindpunten die beoordeeld werden, waren de farmacokinetiek en de absolute verandering in zweethlorideconcentratie gedurende 24 weken behandeling vanaf de uitgangssituatie (zie Farmacodynamische effecten). Tertiaire eindpunten bestonden uit werkzaamheidsmetingen zoals fecale elastase-1 en groeiparameters.

In Tabel 7 worden de gemiddelde (SD) z-scores voor gewicht naar leeftijd, lengte naar leeftijd en gewicht naar lengte weergegeven voor patiënten van 4 tot 24 maanden met beschikbare waarden in de uitgangssituatie en in week 24.

Tabel 7: Effect van ivacaftor op groeiparameters bij patiënten van 4 tot 24 maanden met waarden in de uitgangssituatie en in week 24

Parameter	Aantal patiënten	Uitgangssituatie		Absolute verandering in week 24	
		Gemiddelde (SD)	Mediaan (min, max)	Gemiddelde (SD)	Mediaan (min, max)
Gewicht naar leeftijd z score	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54; 1,63]
Lengte naar leeftijd z score	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81; 3,38]
Gewicht naar lengte z score	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04; 2,22]

Bij de patiënten van 4 tot 24 maanden met beschikbare waarden in de uitgangssituatie en in week 24 hadden 18 patiënten pancreasinsufficiëntie in de uitgangssituatie (gedefinieerd als fecale elastase-1

< 200 µg/g) met gemiddelde (SD) fecale elastase-1-waarden in de uitgangssituatie en in week 24 van respectievelijk 25,5 µg/g (27,6) en 253,6 µg/g (128,3) (gemiddelde [SD] absolute verandering 228,41 µg/g [128,3]). De resultaten kwamen overeen in de leeftijdscohorten van 12 tot 24 maanden, van 6 tot 12 maanden en 4 tot 6 maanden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kalydeco in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met cystische fibrose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van ivacaftor komt overeen bij gezonde volwassen vrijwilligers en patiënten met CF.

Na orale toediening van een enkele dosis van 150 mg aan gezonde vrijwilligers in gevoede toestand, waren de gemiddelde waarden (\pm SD) voor AUC en C_{\max} respectievelijk 10 600 (5 260) ng*uur/ml en 768 (233) ng/ml. Na dosering om de 12 uur werden steady-state plasmaconcentraties van ivacaftor bereikt bij dag 3 tot 5, met een accumulatieverhouding variërend van 2,2 tot 2,9.

Absorptie

Na toediening van meerdere orale doses ivacaftor, nam de blootstelling aan ivacaftor over het algemeen met de dosis toe vanaf 25 mg om de 12 uur tot 450 mg om de 12 uur. Na toediening met vetbevattend voedsel nam de blootstelling aan ivacaftor ongeveer 2,5 tot 4 keer toe. Ivacaftor dient daarom met vetbevattend voedsel te worden toegediend. De mediane (bereik) t_{\max} is ongeveer 4,0 (3,0; 6,0) uur bij inname na een maaltijd.

Ivacaftor granulaat (2 × 75 mg sachets) had een biologische beschikbaarheid die vergelijkbaar was met de tablet van 150 mg toegediend met vetbevattend voedsel aan gezonde, volwassen proefpersonen. Het geometrisch kleinste kwadratengemiddelde (90% BI) voor het granulaat vergeleken met de tabletten bedroeg 0,951 (0,839; 1,08) voor de $AUC_{0-\infty}$ en 0,918 (0,750; 1,12) voor de C_{\max} . Het effect van voedsel op de absorptie van ivacaftor is vergelijkbaar voor beide formuleringen, d.w.z. tabletten en granulaat.

Distributie

Ivacaftor wordt voor ongeveer 99% gebonden aan plasmaproteïnen, voornamelijk aan alfa 1-zuurglycoproteïne en albumine. Ivacaftor bindt niet aan humane rode bloedcellen.

Na orale toediening van 150 mg ivacaftor om de 12 uur gedurende 7 dagen aan gezonde vrijwilligers in gevoede toestand, was het gemiddelde (\pm SD) schijnbare distributievolume 353 l (122).

Biotransformatie

Ivacaftor wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens. In-vitro- en in-vivogegevens geven aan dat ivacaftor hoofdzakelijk door CYP3A wordt gemetaboliseerd. M1 en M6 zijn de twee belangrijkste metabolieten van ivacaftor bij de mens. M1 heeft ongeveer een zesde van de sterkte van ivacaftor en wordt gezien als farmacologisch actief. M6 heeft minder dan een vijfde van de sterkte van ivacaftor en wordt niet gezien als farmacologisch actief.

Het effect van het CYP3A4*22 heterozygote genotype op de blootstelling aan ivacaftor komt overeen met het effect van gelijktijdige toediening van een zwakke CYP3A4-remmer, hetgeen niet klinisch relevant is. Een dosisaanpassing van ivacaftor wordt niet nodig geacht. Bij patiënten met een

CYP3A4*22 homozygoot genotype is het effect naar verwachting sterker. Voor deze patiënten zijn er echter geen gegevens beschikbaar.

Eliminatie

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers werd het grootste deel van ivacaftor (87,8%) geëlimineerd in de feces na metabole omzetting. De belangrijkste metabolieten M1 en M6 waren verantwoordelijk voor ongeveer 65% van de totale dosis die wordt geëlimineerd met 22% als M1 en 43% als M6. Er was verwaarloosbare uitscheiding van ivacaftor via de urine als onveranderde stamverbinding. De schijnbare terminale halfwaardetijd was ongeveer 12 uur na een enkele dosis in gevoede toestand. De schijnbare klaring (CL/F) van ivacaftor was vergelijkbaar voor gezonde proefpersonen en patiënten met CF. De gemiddelde (\pm SD) CL/F voor een enkele dosis van 150 mg was 17,3 (8,4) l/uur bij gezonde proefpersonen.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van ivacaftor is over het algemeen lineair met betrekking tot tijd of dosisbereik van 25 mg tot 250 mg.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Na een enkele dosis van 150 mg ivacaftor hadden volwassen proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, score 7 tot 9) een soortgelijke C_{max} van ivacaftor (gemiddelde [\pm SD] van 735 [331] ng/ml), maar een ongeveer dubbele verhoging van de $AUC_{0-\infty}$ van ivacaftor (gemiddelde [\pm SD] van 16 800 [6 140] ng*u/ml) in vergelijking met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken. Simulaties voor het voorspellen van de blootstelling aan ivacaftor bij steady-state toonden aan dat door het verlagen van de dosis van 150 mg om de 12 uur tot 150 mg eenmaal daags, volwassenen met een matige leverfunctiestoornis vergelijkbare steady-state C_{min} waarden zouden hebben als die, die worden verkregen met een dosis van 150 mg om de 12 uur bij volwassenen zonder leverfunctiestoornis. Op basis van deze resultaten wordt een aangepast schema van Kalydeco als monotherapie aanbevolen voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

De invloed van een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C, score 10 tot 15) op de farmacokinetiek van ivacaftor is niet onderzocht. De grootte van de verhoging van de blootstelling bij deze patiënten is niet bekend, maar is naar verwachting hoger dan de blootstelling die is waargenomen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Het gebruik van Kalydeco bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt daarom niet aanbevolen tenzij de voordelen groter zijn dan de risico's (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Een dosisaanpassing wordt niet nodig geacht voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met ivacaftor bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In een farmacokinetisch onderzoek bij de mens, was er minimale eliminatie van ivacaftor en de metabolieten ervan in de urine (slechts 6,6% van de totale radioactiviteit werd teruggevonden in de urine). Er was een verwaarloosbare uitscheiding van ivacaftor in de urine als onveranderde stamverbinding (minder dan 0,01% na een enkele orale dosis van 500 mg).

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen in geval van een lichte of matige nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is echter geboden bij het toedienen van ivacaftor aan patiënten met een ernstige

nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan of gelijk aan 30 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Ras

Ras had geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van ivacaftor bij blanke (n=379) en niet-blanke (n=29) patiënten op basis van een populatie-farmacokinetische analyse.

Geslacht

De farmacokinetische parameters van ivacaftor zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ouderen

In klinisch onderzoek naar ivacaftor als monotherapie waren onvoldoende patiënten opgenomen van 65 jaar en ouder om te bepalen of farmacokinetische parameters wel of niet vergelijkbaar zijn met die bij jongere volwassenen.

Pediatische patiënten

De voorspelde blootstelling aan ivacaftor op basis van waargenomen ivacaftorconcentraties in fase 2- en fase 3-onderzoeken als bepaald met behulp van populatie-farmacokinetische analyse wordt weergegeven naar leeftijdsgroep in Tabel 8.

Tabel 8. Gemiddelde (SD) blootstelling aan ivacaftor per leeftijdsgroep

Leeftijdsgroep	Dosis	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng* u/ml)
4 tot 6 maanden (≥ 5 kg)	25 mg om de 12 u	371 (183)	6 480 (2 520)
6 tot 12 maanden (5 kg tot < 7 kg)*	25 mg om de 12 u	336	5 410
6 tot 12 maanden (7 kg tot < 14 kg)	50 mg om de 12 u	508 (252)	9 140 (4 200)
12 tot 24 maanden (7 kg tot < 14 kg)	50 mg om de 12 u	440 (212)	9 050 (3 050)
12 tot 24 maanden (≥ 14 kg tot < 25 kg)	75 mg om de 12 u	451 (125)	9 600 (1 800)
2- tot en met 5-jarigen (< 14 kg)	50 mg, om de 12 u	577 (317)	10 500 (4 260)
2- tot en met 5-jarigen (≥ 14 kg tot < 25 kg)	75 mg om de 12 u	629 (296)	11 300 (3 820)
6- tot en met 11-jarigen [†] (≥ 14 kg tot < 25 kg)	75 mg om de 12 u	641 (329)	10 760 (4 470)
6- tot en met 11-jarigen [†] (≥ 25 kg)	150 mg om de 12 u	958 (546)	15 300 (7 340)
12- tot en met 17-jarigen	150 mg om de 12 u	564 (242)	9 240 (3 420)
Volwassenen (≥ 18 jaar)	150 mg om de 12 u	701 (317)	10 700 (4 100)

* Waarden gebaseerd op gegevens afkomstig van één enkele patiënt; standaardafwijking niet gemeld.

[†] De blootstellingen bij 6- tot en met 11-jarigen zijn voorspellingen op basis van simulaties uit het populatie-PK-model met behulp van gegevens die voor deze leeftijdsgroep werden verkregen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Zwangerschap en vruchtbaarheid

Ivacaftor ging gepaard met lichte verlagingen van het zaadblaasjesgewicht, een verlaging van de totale vruchtbaarheidsindex en het aantal zwangerschappen bij vrouwtjes die hadden gepaard met behandelde mannetjes en met significante verlagingen van het aantal corpora lutea en implantatielocaties en vervolgens dalingen in de gemiddelde nestgrootte en het gemiddeld aantal levensvatbare embryo's per nest bij behandelde vrouwtjes. De '*No-Observed-Adverse-Effect-Level*' (NOAEL) voor vruchtbaarheidsbevindingen levert een blootstellingsniveau op van ongeveer 4 keer de systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan wanneer het als ivacaftor monotherapie wordt toegediend bij volwassen mensen met de maximale aanbevolen dosis bij de mens (MRHD). Bij drachtige ratten en konijnen werd overdracht van ivacaftor via de placenta waargenomen.

Peri- en postnatale ontwikkeling

Ivacaftor veroorzaakte een daling van de indexen voor overleving en lactatie en een vermindering in het lichaamsgewicht van pups. De NOAEL voor levensvatbaarheid en groei van de nakomelingen levert een blootstellingsniveau op van ongeveer 3 keer de systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan wanneer het als ivacaftor monotherapie wordt toegediend bij volwassen mensen met de MRHD.

Onderzoek bij jonge dieren

Bevindingen van cataract werden opgemerkt bij jonge ratten die werden gedoseerd vanaf dag 7 tot en met 35 postnataal bij blootstellingsniveaus van ivacaftor van 0,22 keer de MRHD op basis van systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan wanneer het als ivacaftor monotherapie werd toegediend. Deze bevinding werd niet opgemerkt bij foetussen afkomstig van rattenvrouwtjes die werden behandeld met ivacaftor op gestatiedag 7 tot 17, bij rattenspups die werden blootgesteld aan ivacaftor via ingestie van melk tot dag 20 postnataal, bij 7 weken oude ratten, noch bij 3,5 tot 5 maanden oude honden die met ivacaftor werden behandeld. De mogelijke relevantie van deze bevindingen bij de mens is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Colloïdaal, watervrij siliciumdioxide
Croscarmellose-natrium
Hypromelloseacetaatsuccinaat
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Mannitol
Sucralose
Natriumlaurilsulfaat (E487)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na het mengen is de stabiliteit van het mengsel gedurende één uur aangetoond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Biaxiaal georiënteerd polyethyleentereftalaat/polyethyleen/folie/polyethyleen (BOPET/PE/Folie/PE) sacht.

Verpakkingsgrootte van 56 sachets (bevat 4 individuele mapjes met 14 sachets per mapje).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/003
EU/1/12/782/004
EU/1/12/782/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juli 2012
Datum van laatste verlenging: 28 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Ierland

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate,
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Ierland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Langdurig werkzaamheidsonderzoek waarin ziekteprogressie wordt vergeleken onder kinderen met CF die een gespecificeerde <i>CFTR</i> - 'gating'-mutatie hebben en die 2 tot en met 5 jaar zijn bij aanvang van behandeling met Kalydeco versus ziekteprogressie onder een overeenkomstig cohort van kinderen met CF die nooit zijn behandeld met Kalydeco.	Interimanalyse 1: december 2017
	Interimanalyse 2: december 2019
	Interimanalyse 3: december 2021
	Eindrapport: december 2023

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR BLISTERVERPAKKING – VERPAKKING MET 56 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Met vetbevattend voedsel innemen.

De tabletten niet breken, kauwen of oplossen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Kalydeco 150 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN – VERPAKKING MET 56 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 150 mg tabletten
ivacaftor

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR BLISTERKAART – VERPAKKING MET 28 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld.

Met vetbevattend voedsel innemen.

De tabletten niet breken, kauwen of oplossen.

Schuif het flapje hieronder om te sluiten

Openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kalydeco 150 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BLISTERKAART – VERPAKKING MET 28 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld.

Met vetbevattend voedsel innemen.

De tabletten niet breken, kauwen of oplossen.

ma di woe don vrij zat zon

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN – VERPAKKINGEN MET 28 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 150 mg tabletten
ivacaftor

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR BLISTERKAART – VERPAKKING MET 28 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 75 mg filmomhulde tabletten
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 75 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld.

Met vetbevattend voedsel innemen.

De tabletten niet breken, kauwen of oplossen.

Schuif het flapje hieronder om te sluiten

Openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kalydeco 75 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BLISTERKAART – VERPAKKING MET 28 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 75 mg filmomhulde tabletten
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 75 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld.

Met vetbevattend voedsel innemen.

De tabletten niet breken, kauwen of oplossen.

ma di woe don vrij zat zon

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN – VERPAKKINGEN MET 28 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 75 mg tabletten
ivacaftor

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Met vetbevattend voedsel innemen.

De tabletten niet breken, kauwen of oplossen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kalydeco 150 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET OP FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 25 mg granulaat in sachet
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 25 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

56 sachets

4 individuele mapjes met 14 sachets per mapje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml zacht voedsel of vloeistof, aangepast aan de leeftijd, op of beneden kamertemperatuur en eet of drink dit helemaal op.

Binnen één uur na het mengen gebruiken, net vóór of na een vetbevattende maaltijd of snack.

Hier trekken om te openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kalydeco 25 mg granulaat

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

MAPJE VOOR SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 25 mg granulaat in sachet
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 25 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

14 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml zacht voedsel of vloeistof, aangepast aan de leeftijd, op of beneden kamertemperatuur en eet of drink dit helemaal op.

Binnen één uur na het mengen gebruiken, net vóór of na een vetbevattende maaltijd of snack.

Gebruik alle doses voor 7 dagen voordat u aan een nieuw mapje begint.

Ochtend

Avond

ma di woe don vrij zat zon

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/006

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHETS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kalydeco 25 mg granulaat
ivacaftor
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 50 mg granulaat in sachet
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 50 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

56 sachets

4 individuele mapjes met 14 sachets per mapje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml zacht voedsel of vloeistof, aangepast aan de leeftijd, op of beneden kamertemperatuur en eet of drink dit helemaal op.

Binnen één uur na het mengen gebruiken, net vóór of na een vetbevattende maaltijd of snack.

Hier trekken om te openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kalydeco 50 mg granulaat

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

MAPJE VOOR SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 50 mg granulaat in sachet
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 50 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

14 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml zacht voedsel of vloeistof, aangepast aan de leeftijd, op of beneden kamertemperatuur en eet of drink dit helemaal op.

Binnen één uur na het mengen gebruiken, net vóór of na een vetbevattende maaltijd of snack.

Gebruik alle doses voor 7 dagen voordat u aan een nieuw mapje begint.

Ochtend

Avond

ma di woe don vrij zat zon

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/003

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHETS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kalydeco 50 mg granulaat
ivacaftor
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 75 mg granulaat in sachet
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 75 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

56 sachets

4 individuele mapjes met 14 sachets per mapje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml zacht voedsel of vloeistof, aangepast aan de leeftijd, op of beneden kamertemperatuur en eet of drink dit helemaal op.

Binnen één uur na het mengen gebruiken, net vóór of na een vetbevattende maaltijd of snack.

Hier trekken om te openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kalydeco 75 mg granulaat

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

MAPJE VOOR SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 75 mg granulaat in sachet
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 75 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

14 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml zacht voedsel of vloeistof, aangepast aan de leeftijd, op of beneden kamertemperatuur en eet of drink dit helemaal op.

Binnen één uur na het mengen gebruiken, net vóór of na een vetbevattende maaltijd of snack.

Gebruik alle doses voor 7 dagen voordat u aan een nieuw mapje begint.

Ochtend

Avond

ma di woe don vrij zat zon

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/782/004

13. PARTIJNUMMER

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHETS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kalydeco 75 mg granulaat
ivacaftor
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kalydeco 75 mg filmomhulde tabletten Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten ivacaftor

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kalydeco en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kalydeco en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Kalydeco bevat de werkzame stof ivacaftor. Ivacaftor werkt op het niveau van de ‘cystic fibrosis transmembrane conductance regulator’ (CFTR), een eiwit dat een kanaal vormt op het celoppervlak dat de verplaatsing van deeltjes zoals chloride in en uit de cel mogelijk maakt. Door mutaties in het *CFTR*-gen (zie hieronder) wordt de verplaatsing van chloride verminderd bij patiënten met cystische fibrose (CF). Ivacaftor helpt bepaalde afwijkende CFTR-eiwitten vaker te openen om de chlorideverplaatsing in en uit de cel te verbeteren.

Kalydeco tabletten zijn aangewezen:

- als behandeling met alleen deze tabletten (monotherapie) voor patiënten van 6 jaar en ouder met cystische fibrose (CF) die 25 kg of meer wegen en die een *R117H-CFTR*-mutatie of één van de volgende ‘gating-mutaties’ in het *CFTR*-gen hebben: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* of *S549R*.
- in combinatie met tezacaftor/ivacaftor tabletten voor patiënten van 6 jaar en ouder met CF die twee *F508del*-mutaties in het *CFTR*-gen hebben (homozygoot voor de *F508del*-mutatie) of die een *F508del*-mutatie en bepaalde andere, tweede mutaties hebben die leiden tot een verminderde hoeveelheid en/of werking van het CFTR-eiwit (heterozygoot voor de *F508del*-mutatie met een restfunctie-mutatie (RF-mutatie)). Als Kalydeco aan u is voorgeschreven voor gebruik met tezacaftor/ivacaftor, lees dan de bijsluiter van dit laatste middel. Hierin staat belangrijke informatie over hoe u deze twee geneesmiddelen moet innemen.
- in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor tabletten voor patiënten van 6 jaar en ouder die CF hebben, met ten minste één *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. Als u Kalydeco heeft voorgeschreven gekregen in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, lees dan de bijsluiter van dit laatste middel. Daar vindt u belangrijke informatie over hoe u deze twee geneesmiddelen moet innemen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Neem contact op met uw arts als u leverproblemen heeft, of die eerder heeft gehad. Uw arts moet uw dosis mogelijk aanpassen.
- Bij sommige mensen die Kalydeco (alleen of in combinatie met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) ontvangen, zijn verhoogde leverenzymen in het bloed waargenomen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts wanneer u een van deze symptomen heeft, deze kunnen een teken van leverproblemen zijn:
 - Pijn of ongemak rechtsboven in de buikstreek
 - Geel worden van de huid of het witte deel van de ogen
 - Verlies van eetlust
 - Misselijkheid of braken
 - Donkere urine

Vóór en tijdens de behandeling zal uw arts een aantal bloedonderzoeken doen om uw lever te controleren, met name gedurende het eerste jaar en vooral als uw bloedonderzoeken in het verleden verhoogde leverenzymen aantoonde.

- Neem contact op met uw arts wanneer u nierproblemen heeft, of die eerder heeft gehad.
- Kalydeco (alleen of in combinatie met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) wordt niet aanbevolen als u een orgaantransplantatie heeft ondergaan.
- Neem contact op met uw arts als u hormonale anticonceptie gebruikt – bijvoorbeeld vrouwen die de pil gebruiken. Hierdoor is de kans groter dat u huiduitslag krijgt tijdens het gebruik van Kalydeco in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.
- Afwijkingen van de ooglenzen (cataract) zonder enig effect op het gezichtsvermogen zijn waargenomen bij sommige kinderen en jongeren tot 18 jaar die werden behandeld met Kalydeco (alleen of in combinatie met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor). Het kan zijn dat uw arts vóór en tijdens de behandeling een aantal oogonderzoeken uitvoert.
- Kalydeco (alleen of in combinatie met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) mag alleen worden gebruikt als u in het *CFTR*-gen een van de mutaties heeft die worden vermeld in rubriek 1 (Wat is Kalydeco en waarvoor wordt dit middel ingenomen?).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan kinderen jonger dan 4 maanden want het is niet bekend of ivacaftor veilig en werkzaam is bij deze kinderen.

Geef dit middel niet in combinatie met tezacaftor/ivacaftor aan kinderen jonger dan 6 jaar of in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor aan kinderen jonger dan 6 jaar want het is niet bekend of deze combinatie veilig en werkzaam is bij hen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kalydeco nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de manier waarop Kalydeco werkt of vergroten de kans op bijwerkingen. Vertel het uw arts zeker als u een van de geneesmiddelen hieronder inneemt. Uw arts kan beslissen om uw dosis aan te passen of dat u extra controles nodig heeft.

- **Antischimmeligeneesmiddelen** (gebruikt voor het behandelen van schimmelinfecties). Voorbeelden zijn fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol.
- **Antibiotica** (gebruikt voor het behandelen van bacteriële infecties). Voorbeelden zijn claritromycine, erytromycine, rifabutine, rifampicine en telitromycine.
- **Geneesmiddelen tegen epilepsie** (gebruikt voor het behandelen van epileptische aanvallen). Voorbeelden zijn carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne.
- **Kruidenmiddelen**. Bijvoorbeeld sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressiva** (gebruikt na een orgaantransplantatie). Bijvoorbeeld ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus.
- **Hartglycosiden** (gebruikt voor het behandelen van bepaalde hartaandoeningen). Bijvoorbeeld digoxine.
- **Anticoagulantia** (gebruikt voor het voorkomen van bloedstolsels). Bijvoorbeeld warfarine.
- **Geneesmiddelen voor diabetes**. Bijvoorbeeld glimepiride en glipizide.
- **Geneesmiddelen voor het verlagen van de bloeddruk**. Bijvoorbeeld verapamil.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vermijd tijdens de behandeling met Kalydeco voedsel of drank die grapefruit bevat, omdat zij de bijwerkingen van Kalydeco kunnen versterken door een stijging van de hoeveelheid ivacaftor in uw lichaam.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het kan beter zijn om het gebruik van Kalydeco tijdens de zwangerschap, indien mogelijk, te vermijden en uw arts zal u helpen beslissen wat het beste is voor u en uw kind.

Het is niet bekend of ivacaftor in de moedermelk wordt uitgescheiden. Als u van plan bent borstvoeding te geven, vraag uw arts dan om advies voordat u Kalydeco inneemt. Uw arts zal beslissen of het beter is dat u met borstvoeding stopt dan wel met de behandeling met ivacaftor stopt. Uw arts zal hierbij rekening houden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor u.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Kalydeco kan u duizelig maken. Als u zich duizelig voelt, mag u geen voertuigen besturen, niet fietsen en geen machines gebruiken.

Kalydeco bevat lactose en natrium

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Kalydeco bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Uw arts zal bepalen welk geneesmiddel en welke dosis goed is voor u.

In Tabel 1 vindt u het doseringsadvies voor Kalydeco.

Tabel 1: Doseringsadvies

	Ochtend	Avond
Kalydeco als monotherapie		
6 jaar en ouder, 25 kg of meer	Eén tablet Kalydeco 150 mg	Eén tablet Kalydeco 150 mg
Kalydeco in combinatie met tezacaftor/ivacaftor		
6 tot 12 jaar, minder dan 30 kg	Eén tablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	Eén tablet Kalydeco 75 mg
6 tot 12 jaar, 30 kg of meer	Eén tablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Eén tablet Kalydeco 150 mg
12 jaar en ouder	Eén tablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	Eén tablet Kalydeco 150 mg
Kalydeco in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 tot 12 jaar, minder dan 30 kg	Twee tabletten ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Eén tablet Kalydeco 75 mg
6 tot 12 jaar, 30 kg of meer	Twee tabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Eén tablet Kalydeco 150 mg
12 jaar en ouder	Twee tabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Eén tablet Kalydeco 150 mg

Neem de ochtend- en de avonddosis in met een tussentijd van ongeveer 12 uur en met vetbevattend voedsel.

U moet alle andere geneesmiddelen die u gebruikt blijven gebruiken, tenzij uw arts u zegt te stoppen met het gebruik ervan.

Als u leverproblemen heeft, hetzij matige hetzij ernstige, moet uw arts mogelijk de dosis van uw tabletten verlagen, omdat uw lever het geneesmiddel niet zo snel uit het lichaam verwijdert als bij mensen die een normale leverfunctie hebben.

Dit geneesmiddel is bestemd voor inname via de mond.

Slik de tablet in zijn geheel door. De tabletten niet breken, kauwen of oplossen. Neem Kalydeco-tabletten in met vetbevattend voedsel.

Maaltijden of snacks die vet bevatten, zijn onder meer maaltijden of snacks die met boter of oliën zijn bereid of die eieren bevatten. Andere vetbevattende voedingsmiddelen zijn:

- kaas, volle melk, zuivelproducten op basis van volle melk, yoghurt, chocolade
- vlees, vette vis
- avocado's, hummus, producten op basis van soja (tofu)
- noten, vetbevattende voedzame repen of dranken

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

U kunt bijwerkingen ondervinden, waaronder de in onderstaande rubriek 4 vermelde bijwerkingen. Als dit het geval is, neem dan contact op met uw arts of apotheker voor advies. Neem indien mogelijk uw geneesmiddel en deze bijsluiter met u mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de gemiste dosis in wanneer er minder dan 6 uur is verstreken sinds het tijdstip waarop u de dosis heeft gemist. Wacht anders tot uw volgende geplande dosis, zoals u normaal zou doen. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Neem Kalydeco in zolang uw arts u dit adviseert. Stop alleen wanneer uw arts u adviseert dit te doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Buikpijn en verhoogde leverenzymen in het bloed.

Mogelijke tekenen van leverproblemen

Verhoogde leverenzymen in het bloed komen vaak voor bij patiënten met CF en zijn ook gemeld bij patiënten die behandeld werden met Kalydeco alleen of in combinatie met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Bij patiënten die behandeld werden met Kalydeco in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor zijn leverschade en verslechtering van de leverfunctie gemeld bij mensen met ernstige leverziekte. Het minder goed werken van de lever kan ernstig zijn. Het is mogelijk dat hierdoor een transplantatie nodig is.

Dit kunnen tekenen zijn van leverproblemen:

- Pijn of ongemak in de rechter bovenbuik
- Gele verkleuring van de huid of het witte deel van de ogen
- Verlies van eetlust
- Misselijkheid of braken
- Donkere urine

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen heeft.

Zeer vaak optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Infectie van de bovenste luchtwegen (gewone verkoudheid), waaronder keelpijn en verstopte neus
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Diarree
- Buikpijn
- Veranderingen in het type bacteriën in slijm
- Verhoogde leverenzymen (tekenen van stress op de lever)
- Huiduitslag

Vaak optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Loopneus
- Oorpijn, onaangenaam gevoel in het oor
- Oorsuizen
- Roodheid in het oor
- Aandoening van het binnenoor (gevoel van duizeligheid of ronddraaien)
- Problemen met de neusbijholten (verstopte neusbijholten)
- Roodheid in de keel
- Borstgezwel
- Misselijkheid
- Griep
- Lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie)
- Afwijkende ademhaling (kortademigheid of problemen met ademen)
- Winderigheid (flatulentie)
- Puistjes (acne)
- Jeukende huid
- Verhoogd creatinefosfokinase (teken van afbraak van de spieren) op basis van een bloedonderzoek

Soms optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Verstopt oor
- Borstontsteking
- Borstvergroting bij mannen
- Veranderingen of pijn in de tepels
- Piepen
- Verhoogde bloeddruk

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn waargenomen, komen overeen met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen. Verhoogde leverenzymen in het bloed worden echter vaker waargenomen bij jonge kinderen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, de blisterverpakking en het flesetiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is ivacaftor.

Kalydeco 75 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet van 75 mg bevat 75 mg ivacaftor.

Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet van 150 mg bevat 150 mg ivacaftor.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, hypromellose-acetaatsuccinaat, croscarmellose-natrium, natriumlaurilsulfaat (E487), colloïdaal watervrij siliciumdioxide en magnesiumstearaat.
- Omhulling: polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol (PEG 3350), talk, indigokarmijn-aluminiumpigment (E132) en carnaubawas.
- Drukinkt: schellak, zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520) en geconcentreerde ammoniakoplossing.

Zie het einde van rubriek 2 – Kalydeco bevat lactose en natrium.

Hoe ziet Kalydeco eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kalydeco 75 mg filmomhulde tabletten zijn lichtblauw, capsulevormig, 12,7 mm × 6,8 mm en bedrukt met "V 75" in zwarte inkt aan één kant en zonder opdruk aan de andere kant.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

- Blisterkaartverpakking met 28 filmomhulde tabletten

Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten zijn lichtblauw, capsulevormig, 16,5 mm × 8,4 mm en bedrukt met "V 150" in zwarte inkt aan één kant en zonder opdruk aan de andere kant.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

- Blisterkaartverpakking met 28 filmomhulde tabletten
- Blisterverpakking met 56 filmomhulde tabletten
- Fles met 56 filmomhulde tabletten

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Fabrikant

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Ierland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Пuh:
+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kalydeco 25 mg granulaat in sachet

Kalydeco 50 mg granulaat in sachet

Kalydeco 75 mg granulaat in sachet

ivacaftor

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kalydeco en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet hij/zij er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kalydeco en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Kalydeco bevat de werkzame stof ivacaftor. Ivacaftor werkt op het niveau van de ‘cystic fibrosis transmembrane conductance regulator’ (CFTR), een eiwit dat een kanaal vormt op het celoppervlak dat de verplaatsing van deeltjes zoals chloride in en uit de cel mogelijk maakt. Door mutaties in het *CFTR*-gen (zie hieronder) wordt de verplaatsing van chloride verminderd bij de patiënten met cystische fibrose (CF). Ivacaftor helpt bepaalde afwijkende CFTR-eiwitten vaker te openen om de chlorideverplaatsing in en uit de cel te verbeteren.

Kalydeco granulaat is aangewezen voor de behandeling van baby's en kinderen van 4 maanden en ouder met cystische fibrose (CF) die 5 kg tot 25 kg wegen en die een *R117H-CFTR*-mutatie of één van de volgende ‘gating-’mutaties in het *CFTR*-gen hebben: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* of *S549R*.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet hij/zij er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts van uw kind voordat uw kind dit middel gebruikt.

- Neem contact op met de arts van uw kind als uw kind leverproblemen heeft, of die eerder heeft gehad. De arts van uw kind moet de dosis van uw kind mogelijk aanpassen.
- Bij sommige mensen die Kalydeco ontvangen, zijn verhoogde leverenzymen in het bloed waargenomen. Neem onmiddellijk contact op met de arts van uw kind wanneer uw kind een van deze symptomen heeft; deze kunnen een teken van leverproblemen zijn:
 - Pijn of ongemak rechtsboven in de buikstreek
 - Geel worden van de huid of het witte deel van de ogen
 - Verlies van eetlust
 - Misselijkheid of braken
 - Donkere urine

Vóór en tijdens de behandeling zal de arts van uw kind een aantal bloedonderzoeken doen om zijn/haar lever te controleren, met name gedurende het eerste jaar en vooral als de bloedonderzoeken in het verleden verhoogde leverenzymen aantoonde.

- Neem contact op met de arts van uw kind wanneer uw kind nierproblemen heeft of die eerder heeft gehad.
- Kalydeco wordt niet aanbevolen voor patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan.
- Afwijkingen van de ooglens (cataract) zonder enig effect op het gezichtsvermogen zijn tijdens de behandeling waargenomen bij sommige kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Het kan zijn dat de arts van uw kind vóór en tijdens behandeling met ivacaftor een aantal oogonderzoeken uitvoert.

Kinderen

Geef dit middel niet aan kinderen jonger dan 4 maanden want het is niet bekend of ivacaftor veilig en werkzaam is bij deze kinderen.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Kalydeco nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat hij/zij binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind. Sommige geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de manier waarop Kalydeco werkt of vergroten de kans op bijwerkingen. Vertel het de arts van uw kind zeker als uw kind een van de geneesmiddelen hieronder inneemt. De arts van uw kind kan beslissen om de dosis van uw kind aan te passen of dat er extra controles nodig zijn.

- **Antischimmelgeneesmiddelen** (gebruikt voor het behandelen van schimmelinfecties). Bijvoorbeeld fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol.
- **Antibiotica** (gebruikt voor het behandelen van bacteriële infecties). Bijvoorbeeld claritromycine, erytromycine, rifabutine, rifampicine en telitromycine.
- **Geneesmiddelen tegen epilepsie** (gebruikt voor het behandelen van epileptische aanvallen). Bijvoorbeeld carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne.
- **Kruidenmiddelen**. Bijvoorbeeld sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressiva** (gebruikt na een orgaantransplantatie). Bijvoorbeeld ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus.
- **Hartglycosiden** (gebruikt voor het behandelen van bepaalde hartaandoeningen). Bijvoorbeeld digoxine.

- **Anticoagulantia** (gebruikt voor het voorkomen van bloedstolsels). Bijvoorbeeld warfarine.
- **Geneesmiddelen voor diabetes**. Bijvoorbeeld glimepiride en glipizide.
- **Geneesmiddelen voor het verlagen van de bloeddruk**. Bijvoorbeeld verapamil.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vermijd tijdens behandeling met Kalydeco uw kind voedsel of drank te geven die grapefruit bevat, omdat zij de bijwerkingen van Kalydeco kunnen versterken door een stijging van de hoeveelheid ivacaftor in het lichaam van uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Kalydeco kan uw kind duizelig maken. Als uw kind zich duizelig voelt, is het raadzaam dat uw kind niet zelf fietst of iets anders doet waarbij hij/zij zijn/haar volledige aandacht nodig heeft.

Belangrijke informatie over bestanddelen van Kalydeco

Kalydeco bevat lactose en natrium

Indien de arts van uw kind u heeft meegedeeld dat uw kind bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met de arts van uw kind voordat hij/zij dit middel inneemt.

Kalydeco bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt uw kind dit middel in?

Geef uw kind dit geneesmiddel altijd precies zoals de arts van uw kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts van uw kind.

De arts van uw kind zal de correcte dosis voor uw kind bepalen. Uw kind moet alle andere geneesmiddelen blijven gebruiken, tenzij de arts van uw kind hem/haar zegt te stoppen met het gebruik ervan.

Doseringsaanbevelingen voor Kalydeco worden gegeven in tabel 1.

Tabel 1. Doseringadvies voor kinderen in de leeftijd van 4 maanden en ouder

Leeftijd	Gewicht	Dosis	Totale dagelijkse dosis
4 tot 6 maanden	5 kg of meer	Eén sachet Kalydeco van 25 mg granulaat om de 12 uur via de mond ingenomen met vetbevattend voedsel	50 mg
6 maanden en ouder	5 kg tot 7 kg	Eén sachet Kalydeco van 25 mg granulaat om de 12 uur via de mond ingenomen met vetbevattend voedsel	50 mg
	7 kg tot 14 kg	Eén sachet Kalydeco van 50 mg granulaat om de 12 uur via de mond ingenomen met vetbevattend voedsel	100 mg
	14 kg tot 25 kg	Eén sachet Kalydeco van 75 mg granulaat om de 12 uur via de mond ingenomen met vetbevattend voedsel	150 mg
	25 kg of meer	Raadpleeg de bijsluiter voor Kalydeco tabletten	

Als uw kind leverproblemen heeft, moet de arts van uw kind mogelijk de dosis Kalydeco verlagen, omdat de lever van uw kind het geneesmiddel niet zo snel uit het lichaam verwijdert als bij kinderen die een normale leverfunctie hebben.

- **Matige leverproblemen bij kinderen van 6 maanden of ouder:** de dosis kan verlaagd worden naar de helft van de dosis die in de tabel hierboven vermeld staat, namelijk één sachet eenmaal daags.
- **Ernstige leverproblemen bij kinderen van 6 maanden of ouder:** het gebruik wordt niet aanbevolen, maar de arts van uw kind zal bepalen of het voor uw kind geschikt is om dit middel te gebruiken. In dat geval moet de dosis (zoals vermeld in de tabel hierboven) worden verlaagd naar één sachet om de andere dag.
- **Leverproblemen bij kinderen van 4 tot 6 maanden:** het gebruik wordt niet aanbevolen, maar de arts van uw kind zal bepalen of het voor uw kind geschikt is om dit te gebruiken en welke dosis uw kind moet krijgen.

Kalydeco is bestemd voor inname via de mond.

Elk sachet is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Zo geeft u Kalydeco aan uw kind:

- Houd het sachet granulaat met de kniplijn naar boven gericht.
- Schud het sachet voorzichtig om de inhoud naar beneden te laten zakken.
- Scheur of knip het sachet open langs de kniplijn.
- Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml zacht voedsel of vloeistof aangepast aan de leeftijd. Het voedsel of de vloeistof moet op of beneden kamertemperatuur zijn. Een aantal voorbeelden van zacht voedsel of vloeistoffen aangepast aan de leeftijd zijn gepureerd fruit of groenten, yoghurt, appelmoes, water, melk, moedermelk, flesvoeding of sap.
- Geef het product onmiddellijk na het mengen aan uw kind. Wanneer dat niet mogelijk is, geeft u het binnen één uur na het mengen. Zorg ervoor dat het mengsel volledig en onmiddellijk wordt ingenomen.
- U dient uw kind kort vóór of na de inname een vetbevattende maaltijd of snack te geven (hieronder vindt u een aantal voorbeelden).

Maaltijden of snacks die vet bevatten, zijn onder meer maaltijden of snacks die met boter of oliën zijn bereid of die eieren bevatten. Andere vetbevattende voedingsmiddelen zijn:

- kaas, volle melk, zuivelproducten op basis van volle melk, yoghurt, moedermelk, flesvoeding, chocolade
- vlees, vette vis
- avocado's, hummus, producten op basis van soja (tofu)
- noten, vetbevattende voedzame repen of dranken

Heeft uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Uw kind kan bijwerkingen ondervinden, waaronder de in onderstaande rubriek 4 vermelde bijwerkingen. Als dit het geval is, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind voor advies. Neem indien mogelijk het geneesmiddel van uw kind en deze bijsluiter met u mee.

Bent u vergeten uw kind dit middel te geven?

Geef de gemiste dosis wanneer er minder dan 6 uur is verstreken sinds het tijdstip waarop uw kind de dosis heeft gemist. Wacht anders tot de volgende geplande dosis van uw kind, zoals u normaal zou doen. Geef uw kind geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als uw kind stopt met het innemen van dit middel

Geef uw kind Kalydeco zolang de arts van uw kind dit adviseert. Stop niet tenzij de arts van uw kind u adviseert dit te doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Buikpijn en verhoogde leverenzymen in het bloed.

Mogelijke tekenen van leverproblemen

Verhoogde leverenzymen in het bloed komen vaak voor bij patiënten met CF. Dit kunnen tekenen zijn van leverproblemen:

- Pijn of ongemak in de rechter bovenbuik
- Gele verkleuring van de huid of het witte deel van de ogen
- Verlies van eetlust
- Misselijkheid of braken
- Donkere urine

Vertel het onmiddellijk aan de arts van uw kind wanneer hij/zij een van deze bijwerkingen krijgt.

Zeer vaak optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Infectie van de bovenste luchtwegen (gewone verkoudheid), waaronder keelpijn en verstopte neus
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Diarree
- Buikpijn
- Veranderingen in het type bacteriën in slijm
- Verhoogde leverenzymen (verschijnselen van stress op de lever)
- Huiduitslag

Vaak optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Loopneus
- Oorpijn, onaangenaam gevoel in het oor
- Oorsuizen
- Roodheid in het oor
- Aandoening van het binnenoer (gevoel van duizeligheid of ronddraaien)
- Verstopte neusbijholte(n)
- Roodheid in de keel
- Borstgezwel

Soms optredende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen)

- Verstopt oor
- Borstontsteking
- Borstvergroting bij mannen
- Veranderingen of pijn in de tepels

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn waargenomen komen overeen met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen. Verhoogde leverenzymen in het bloed worden echter vaker waargenomen bij jonge kinderen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, het mapje en het sachet na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Na het mengen is de stabiliteit van het mengsel gedurende één uur aangetoond.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Kalydeco 25 mg granulaat in sachet:

De werkzame stof in dit middel is ivacaftor. Elk sachet bevat 25 mg ivacaftor.

Kalydeco 50 mg granulaat in sachet:

De werkzame stof in dit middel is ivacaftor. Elk sachet bevat 50 mg ivacaftor.

Kalydeco 75 mg granulaat in sachet:

De werkzame stof in dit middel is ivacaftor. Elk sachet bevat 75 mg ivacaftor.

De andere stoffen in dit middel zijn: colloïdaal watervrij siliciumdioxide, croscarmellose natrium, hypromelloseacetaatsuccinaat, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat, mannitol, sucralose en natriumlaurilsulfaat (E487).

Zie het einde van rubriek 2 - Kalydeco bevat lactose en natrium.

Hoe ziet Kalydeco eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kalydeco 25 mg granulaat in sachet is wit tot gebroken wit granulaat

Kalydeco 50 mg granulaat in sachet is wit tot gebroken wit granulaat

Kalydeco 75 mg granulaat in sachet is wit tot gebroken wit granulaat

Het granulaat wordt geleverd in sachets.

- Verpakkingsgrootte van 56 sachets (bevat 4 individuele mapjes met 14 sachets per mapje)

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Fabrikant

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Ierland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Ρυh:
+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.