

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 niet-klasse I-mutatie in het *CFTR*-gen hebben (zie rubriek 4.2 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 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.

Kalydeco in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Er is een beperkt aantal patiënten met mutaties die niet vermeld worden in Tabel 6 en die mogelijk reageren op ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX). In die gevallen kan ivacaftor (IVA) in combinatie met IVA/TEZ/ELX overwogen worden wanneer de arts van mening is dat de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's en onder nauwlettend medisch toezicht. Hierbij zijn patiënten met twee klasse I-mutaties (nulmutaties; dit zijn mutaties waarbij bekend is dat er geen CFTR-eiwit wordt aangemaakt) uitgesloten, omdat zij naar verwachting niet zullen reageren op een behandeling met een modulator (zie rubriek 4.1, 4.4 en 5.1).

Dosering

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

Tabel 1: Doseringsadvies

Leeftijd/gewicht	Ochtenddos	Avonddos
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 dient de dosis ivacaftor te worden aangepast zoals beschreven in Tabel 2. Doseringsintervallen dienen te worden aangepast in overeenstemming met de klinische respons en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4 en 4.5).

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

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

Leeftijd/ gewicht	Matige CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmers
Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
6 jaar tot < 12 jaar, < 30 kg	Wissel elke dag af: - twee ochtendtabletten ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg de eerste dag - één ochtendtablet ivacaftor 75 mg de volgende dag Geen avonddosis ivacaftor.	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 ivacaftor.
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Wissel elke dag af: - twee ochtendtabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg de eerste dag - één ochtendtablet ivacaftor 150 mg de volgende dag Geen avonddosis ivacaftor.	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 ivacaftor.
12 jaar en ouder	Wissel elke dag af: - twee ochtendtabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg de eerste dag - één ochtendtablet ivacaftor 150 mg de volgende dag Geen avonddosis ivacaftor.	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 ivacaftor.

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 patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) of een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) moet de dosis ivacaftor worden aangepast zoals beschreven in Tabel 3 (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

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

Leeftijd/ gewicht	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 ivacaftor.	Gebruik wordt 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 in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis ivacaftor.
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 ivacaftor.	Gebruik wordt 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 in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis ivacaftor.
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Gebruik wordt 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 in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis ivacaftor.
12 jaar en ouder	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Gebruik wordt 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 in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis ivacaftor.

Leeftijd/ gewicht	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	Gebruik wordt niet aanbevolen, tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik, dient de dosis als volgt te worden aangepast: • Dag 1: twee ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg tabletten in de ochtend • Dag 2: één ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg tablet in de ochtend Blijf daarna de dosering van dag 1 en dag 2 afwisselen. Geen avonddosis ivacaftor.	Mag niet worden gebruikt.
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Gebruik wordt niet aanbevolen, tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik, dient de dosis als volgt te worden aangepast: • Dag 1: twee ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg tabletten in de ochtend • Dag 2: één ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg tablet in de ochtend Blijf daarna de dosering van dag 1 en dag 2 afwisselen. Geen avonddosis ivacaftor.	Mag niet worden gebruikt.

Leeftijd/ gewicht	Matig (Child-Pugh-klasse B)	Ernstig (Child-Pugh-klasse C)
12 jaar en ouder	Gebruik wordt niet aanbevolen, tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik, dient de dosis als volgt te worden aangepast: • Dag 1: twee ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg tabletten in de ochtend • Dag 2: één ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg tablet in de ochtend Blijf daarna de dosering van dag 1 en dag 2 afwisselen. Geen avonddosis ivacaftor.	Mag niet worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ivacaftor als monotherapie zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 1 maand of bij kinderen jonger dan 6 maanden die te vroeg geboren zijn (minder dan 37 weken zwangerschap), noch in combinatie met tezacaftor/ivacaftor bij kinderen jonger dan 6 jaar noch in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bij kinderen jonger dan 2 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, fijn gemaakt 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 770-102, 770-103, 770-111 en 770-110 (zie rubriek 5.1).

In onderzoek 770-111 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 770-110 (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/elexacaftor leverfalen resulterend in transplantatie gemeld. Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt 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 $> 5 \times$ 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 4.2, 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 in de leeftijd van 6 jaar en ouder met een ernstige leverfunctiestoornis, tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen groter zijn dan de risico's.

Deze patiënten mogen niet worden behandeld met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (zie Tabel 3 in rubriek 4.2, en rubriek 4.8 en 5.2).

Voor patiënten in de leeftijd van 6 jaar en ouder 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 in rubriek 4.2, en rubriek 4.8 en 5.2).

Depressie

Depressie (waaronder zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging) is gemeld bij patiënten terwijl zij ivacaftor kregen, voornamelijk bij een combinatieschema van tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, waarbij dit doorgaans optrad binnen drie maanden na aanvang van de behandeling, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen. In sommige gevallen werd een verbetering van het symptoom gemeld na dosisverlaging of stopzetten van de behandeling. Patiënten (en zorgverleners) moeten attent worden gemaakt op de noodzaak van monitoring van zwaarmoedige stemming, zelfmoordgedachten of ongebruikelijke veranderingen in gedrag en dat ze onmiddellijk medisch advies moeten inwinnen als deze symptomen zich voordoen.

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).

Mutaties die waarschijnlijk niet reageren op een behandeling met een modulator

Patiënten met een genotype dat uit twee *CFTR*-mutaties bestaat waarvan bekend is dat ze geen CFTR-eiwit produceren (d.w.z. twee klasse I-mutaties), zullen naar verwachting niet reageren op een behandeling met een CFTR-modulator.

Klinische onderzoeken waarbij ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor vergeleken werd met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd om ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor rechtstreeks te vergelijken met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor bij patiënten zonder *F508del*-variant.

Patiënten na orgaantransplantatie

Ivacaftor 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 huiduitslag

De incidentie van voorvallen van huiduitslag 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 huiduitslag. Voor patiënten die hormonale anticonceptiva gebruiken en huiduitslag ontwikkelen, moet overwogen worden om de behandeling met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en hormonale anticonceptiva te onderbreken. Nadat de huiduitslag 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 huiduitslag 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 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, tezacaftor en elexacaftor 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 Tabel 2 in rubriek 4.2 en rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Gevalen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglen/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 pediatrische patiënten die met de ivacaftorbehandeling starten, is oftalmologisch onderzoek voorafgaand aan en tijdens de behandeling aanbevolen (zie rubriek 5.3).

Hulpstoffen met bekend effect

Lactose

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

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, 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-glycoproteïne (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 Tabel 2 in rubriek 4.2 en rubriek 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 Tabel 2 in rubriek 4.2 en rubriek 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 ivacaftor 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

Uit beperkte gegevens blijkt dat ivacaftor in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan 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%), huiduitslag (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%), huiduitslag (11,8%) en bacteriën in sputum (11,8%).

Ernstige bijwerkingen waren onder meer abdominale pijn (0,9%) en transaminaseverhogingen (1,8%) bij patiënten die ivacaftor toegediend kregen, terwijl ernstige bijwerkingen van huiduitslag werden gemeld bij 1,5% van de patiënten van 12 jaar en ouder die werden behandeld met een combinatieschema van ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor (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/elixacaftor 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
Psychische stoornissen	Depressie	niet bekend
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 [†]	zeer vaak
	Aspartaataminotransferase verhoogd [†]	vaak
	Leverletsel [^]	niet bekend
	Totaalbilirubine verhoogd [^]	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	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 (ALAT, ASAT en totaalbilirubine verhoogd) 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 770-102 en 770-103 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 huiduitslag

In onderzoek 445-102 bedroeg de incidentie van voorvallen van huiduitslag (bijv. huiduitslag, jeukende huiduitslag) 10,9% bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 6,5% bij met placebo behandelde patiënten. De voorvallen van huiduitslag waren over het algemeen licht tot matig ernstig. De incidentie van voorvallen van huiduitslag per geslacht van de patiënt bedroeg 5,8% bij mannen en 16,3% bij vrouwen bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 4,8% bij mannen en 8,3% bij vrouwen bij met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten die werden behandeld met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bedroeg de incidentie van voorvallen van huiduitslag 20,5% bij vrouwen die hormonale anticonceptie gebruikten en 13,6% bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie gebruikten (zie rubriek 4.4).

Verhoogde creatinefosfokinase

In onderzoek 445-102 bedroeg de incidentie van maximale creatinefosfokinase $> 5 \times$ de ULN 10,4% bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 5,0% bij met placebo behandelde patiënten. De waargenomen verhogingen van creatinefosfokinase waren over het algemeen tijdelijk en asymptomatisch en vele daarvan waren voorafgegaan door lichaamsbeweging. Er was geen enkele met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënt die de behandeling stopzette vanwege verhoogde creatinefosfokinase.

Verhoogde bloeddruk

In onderzoek 445-102 bedroeg de maximale stijging vanaf de uitgangssituatie in de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk respectievelijk 3,5 mmHg en 1,9 mmHg voor met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten (uitgangswaarden: 113 mmHg systolisch en 69 mmHg diastolisch) en respectievelijk 0,9 mmHg en 0,5 mmHg voor met placebo behandelde patiënten (uitgangswaarden: 114 mmHg systolisch en 70 mmHg diastolisch).

Het percentage patiënten met een systolische bloeddruk van > 140 mmHg of een diastolische bloeddruk van > 90 mmHg bij ten minste twee gelegenheden, bedroeg respectievelijk 5,0% en 3,0% bij de met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten, vergeleken met respectievelijk 3,5% en 3,5% bij met placebo behandelde patiënten.

Pediatrische patiënten

Ivacaftor als monotherapie

De veiligheid van ivacaftor als monotherapie gedurende 24 weken werd geëvalueerd bij 43 patiënten van 1 maand tot 24 maanden (van wie 7 jonger dan 4 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 770-103, 770-111 en 770-110 (patiënten van 6 tot 12 jaar), onderzoek 770-108 (patiënten van 2 tot 6 jaar), en onderzoek 770-124 (patiënten van 1 maand 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 770-108 werd ivacaftor definitief stopgezet bij één patiënt. In onderzoek 770-124 had een patiënt van 1 maand oud (14,3%) in het cohort patiënten van 1 maand tot 4 maanden transaminasewaarden van ALAT $> 8 \times$ ULN en ASAT > 3 tot $\leq 5 \times$ ULN, wat leidde tot stopzetting van de behandeling met ivacaftor (zie rubriek 4.4 voor de behandeling van verhoogde transaminasen).

Tabel 5: Transaminaseverhogingen bij patiënten van 1 maand tot < 12 jaar behandeld met ivacaftor als monotherapie

Leeftijdsgroep	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)
1 tot < 12 maanden	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor

De veiligheid van tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor werd geëvalueerd bij 124 patiënten van 6 tot 12 jaar. De dosis tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg en ivacaftor 150 mg is niet onderzocht in klinische onderzoeken bij kinderen van 6 tot 12 jaar met een gewicht van 30 tot < 40 kg.

Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij kinderen en adolescenten, en ook bij volwassen patiënten.

Tijdens het 24 weken durende, open-label fase 3-onderzoek bij patiënten van 6 tot 12 jaar (onderzoek 661-113 deel B, n=70) bedroeg de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 × ULN respectievelijk 1,4%, 4,3% en 10,0%. Geen enkele met tezacaftor/ivacaftor behandelde patiënt had een transaminaseverhoging van > 3 × ULN in combinatie met verhoogde totaalbilirubine > 2 × ULN of stopte met de behandeling met tezacaftor/ivacaftor vanwege transaminaseverhogingen. Eén patiënt onderbrak de behandeling vanwege verhoogde transaminasen, en hervatte de behandeling met tezacaftor/ivacaftor vervolgens succesvol (zie rubriek 4.4 voor de behandeling van verhoogde transaminasen).

Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

De veiligheidsgegevens van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor in combinatie met ivacaftor in onderzoek 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 en 445-124 werden geëvalueerd bij 272 patiënten van 2 tot 18 jaar. Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij pediatrische en volwassen patiënten.

Tijdens onderzoek 445-106 bij patiënten van 6 tot 12 jaar bedroeg de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 × ULN respectievelijk 0,0%, 1,5% en 10,6%. Geen enkele met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënt had een transaminaseverhoging van > 3 × ULN in combinatie met verhoogde totaalbilirubine > 2 × ULN of stopte met de behandeling vanwege verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.4).

Tijdens onderzoek 445-111 bij patiënten van 2 tot 6 jaar bedroeg de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 × ULN respectievelijk 1,3%, 2,7% en 8,0%. Geen enkele met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënt had een transaminaseverhoging van > 3 × ULN in combinatie met verhoogde totaalbilirubine > 2 × ULN of stopte met de behandeling vanwege transaminaseverhogingen (zie rubriek 4.4).

Huiduitslag

Tijdens onderzoek 445-111 bij patiënten van 2 tot 6 jaar hadden 15 (20,0%) proefpersonen ten minste 1 voorval van huiduitslag, 4 (9,8%) vrouwen en 11 (32,4%) mannen.

Lenticulaire troebelings

Eén patiënt had een bijwerking van lenticulaire troebelings.

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 als monotherapie

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 probabilliteit’ van het kanaal in vergelijking met normale CFTR. Ivacaftor versterkte ook de ‘open probabilliteit’ van *R117H-CFTR*, een mutatie die zowel een lage ‘open probabilliteit’ (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 770-111 zijn waargenomen (zie Farmacodynamische effecten en Klinische werkzaamheid en veiligheid).

In-vitro-responsen 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.

Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Elexacaftor en tezacaftor zijn CFTR-correctoren die binden aan verschillende locaties op het CFTR-eiwit en een aanvullend effect hebben bij het bevorderen van de cellulaire verwerking en het transport van CFTR waardoor de hoeveelheid CFTR-eiwit die aan het celoppervlak wordt afgeleverd, toeneemt vergeleken met een van de moleculen alleen. Wanneer ivacaftor wordt toegediend in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, is het gecombineerde effect een verhoogde hoeveelheid en werking van CFTR aan het celoppervlak, wat leidt tot een toegenomen activiteit van CFTR, zoals gemeten met door CFTR gemedieerd chloridetransport.

CFTR-chloridetransportassay in *Fischer Rat Thyroid* (FRT)-cellen die mutant CFTR tot expressie brengen

De chloridetransportrespons van mutant CFTR-eiwit op ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor werd bepaald in elektrofysiologisch onderzoek met een Ussing-kamer met gebruikmaking van een panel van FRT-cellijnen, getransfecteerd met individuele *CFTR*-mutaties. Ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor verhoogde het chloridetransport in FRT-cellen die specifieke *CFTR*-mutaties tot expressie brengen.

De drempelwaarde voor CFTR-chloridetransportrespons *in vitro* werd gesteld op een nettostijging van ten minste 10% van de normale waarde ten opzichte van de uitgangswaarde, omdat het een voorspeller van klinische respons is of er redelijkerwijs verwacht wordt dat die klinische respons voorspelt. Voor individuele mutaties is de mate van de nettoverandering ten opzichte van de uitgangssituatie voor CFTR-gemedieerd chloridetransport *in vitro* niet gecorreleerd met de mate van klinische respons.

Bij CF zal de aanwezigheid van één *CFTR*-mutatie die reageert op ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor op basis van *in-vitro*-gegevens in FRT-cellen waarschijnlijk leiden tot een klinische respons.

Tabel 6 geeft *CFTR*-mutaties die reageren op ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor. De aanwezigheid van *CFTR*-mutaties die in deze tabel staan, mag niet worden gebruikt in plaats van een diagnose van cystische fibrose, noch als enige determinant voor voorschrijven.

Tabel 6. *CFTR*-mutaties waarvan is vastgesteld dat ze reageren op ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor op basis van klinische gegevens en/of in-vitro-gegevens

293A→G	E217G	H620Q	N900K	S50P
314del9	E264V	H939R	N1088D	S108F
546insCTA	E282D	H939R;H949L [‡]	N1195T	S158N
548insTAC	E292K	H954P	N1303I	S182R
711+3A→G*	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
1140-1151dup	E403D	H1079P	P5L [†]	S341P
1336K	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G* [†]	E1433K	I336L	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I444S	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I497S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I502T	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I506L	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506V	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V;D1168G [‡]	Q98R	S912L;G1244V [‡]
3849+10kbC→T* [†]	F433L	I521S	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N [‡]	I530N	Q179K	S945L* [†]
3978G→C	F508del*	I556V	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W [‡]	I586V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I601F	Q237P	S977F;R1438W [‡]
A107G	F587I	I618N	Q359K;T360K [‡]	S1045Y
A120T	F587L	I618T	Q359R	S1118F
A141D	F693L(TTG)	I980K	Q372H	S1159F
	F932S	I1023R	Q493L	S1159P
	F1016S	I1139V	Q493R	S1188L

A155P	F1052V	I1203V	Q552P	S1251N
A234D	F1074L	I1234L	Q1012P	S1255P
A234V	F1078S	I1234V	Q1209P	T338I
A238V	F1099L	I1269N	Q1291H	T351I
A309D	F1107L	I1366N	Q1291R	T351S
A349V	G27E	I1366T	Q1313K	T351S;R851L [‡]
A357T	G27R	K162E	Q1352H	T388M
A455E ^{*†}	G126D	K464E	R31L	T465I
A455V	G178E	K464N	R74Q	T501A
A457T	G178R	K522E	R74Q;R297Q [‡]	T582S
A462P	G194R	K522Q	R74Q;V201M;D1270N [‡]	T908N
A534E	G194V	K951E	R74W	T990I
A554E	G213E	K1060T	R74W;D1270N [‡]	T1036N [*]
A566D	G213E;R668C [‡]	L15P	R74W;R1070W;D1270N [‡]	T1057R
A872E	G213V	L15P;L1253F [‡]	[‡]	T1086A
A1006E	G226R	L32P	R74W;S945L [‡]	T1086I
A1025D	G239R	L88S	R74W;V201M [‡]	T1246I
A1067P	G253R	L102R;F1016S [‡]	R74W;V201M;D1270N [‡]	T1299I
A1067T	G314E	L137P	R74W;V201M;L997F [‡]	T1299K
A1067V	G314R	L159S	R75L	V11I
A1081V	G424S	L165S	R75Q;L1065P [‡]	V93D
A1087P	G437D	L167R	R75Q;N1088D [‡]	V201M
A1319E	G461R	L206W ^{*†}	R75Q;S549N [‡]	V232A
A1374D	G461V	L210P	R117C [†]	V232D
A1466S	G463V	L293P	R117C;G576A;R668C [‡]	V317A
C225R	G480C	L327P	R117G	V322M
C491R	G480D	L333F	R117H [*]	V392G
C590Y	G480S	L333H	R117L	V456A
C866Y	G500D	L346P	R117L;L997F [‡]	V456F
c.1367_1369dupTTG	G545R	L441P	R117P	V520I
D58H	G551A	L453S	R248K	V562I;A1006E [‡]
D58V	G551D [*]	L467F	R258G	V562L
D110E	G551R	L558F	R297Q	V591A
D110H	G551S	L619S	R334L	V603F
D110N	G576A;R668C [‡]	L633P	R334Q	V920L
D192G	G576A;S1359Y [‡]	L636P	R334W	V920M
D192N	G622D	L927P	R347H [*]	V1008D
D373N	G622V	L967F;L1096R [‡]	R347L	V1010D
D426N	G628A	L973F	R347P	V1153E
D443Y	G628R	L1011S	R352Q	V1240G
D443Y;G576A;R668C [‡]	G85E ^{*†}	L1065R	R352W	V1293G
D529G	G930E	L1077P ^{*†}	R516S	V1293I
D565G	G970D	L1227S	R553Q	V1415F
D567N	G970S	L1324P	R555G	W202C
D579G	G970V	L1335P	R600S	W361R
D614G	G1047D	L1388P	R709Q	W496R
D651H	G1047R	L1480P	R751L	W1098C
D651N	G1061R	M150K	R792G	W1282G
D806G	G1069R	M150R	R792Q	W1282R
D924N	G1123R	M152L	R810G	Y89C
D979A	G1173S	M152V	R851L	Y109H
D979V	G1237V	M265R	R933G	Y109N
D985H	G1244E	M348K	R1048G	Y122C
D985Y	G1244R	M394L	R1066C	Y161C
D993A	G1247R	M469V	R1066G	Y161D
D993G	G1249E	M498I	R1066H ^{*†}	Y161S
D993Y	G1249R	M952I	R1070P	Y301C
D1152A	G1265V	M952T	R1070Q	Y563N
D1152H ^{*†}	G1298V	M961L	R1070W	Y913S
D1270N [*]	G1349D	M1101K ^{*†}	R1162Q	Y919C

D1270Y D1312G D1377H D1445N E56K E60K E92K E116K E116Q E193K	G149R;G576A;R668C [‡] H139L H139R H146R H199Q H199Y H609L H620P	M1137R M1137V M1210K N186K N187K N396Y N418S	R1239S R1283G R1283M R1283S R1438W S13F S13P S18I S18N	Y1014C Y1032C Y1032N Y1073C Y1092H Y1381H
Er zijn mensen met CF met twee zeldzame niet-F508del CFTR-mutaties die niet vermeld worden in Tabel 6. Deze mensen kunnen reageren op behandeling, mits zij geen twee klasse I-mutaties (nulmutaties) hebben (mutaties waarbij bekend is dat er geen CFTR-eiwit wordt aangemaakt) (zie rubriek 4.1). In deze gevallen kan Kaftrio overwogen worden wanneer de arts van mening is dat de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's en onder nauwlettend medisch toezicht. De individuele diagnose CF moet worden gebaseerd op diagnostische richtlijnen en een klinische beoordeling, omdat bij patiënten met hetzelfde genotype aanzienlijke variabiliteit in fenotype bestaat. * Mutaties ondersteund door klinische gegevens. † Mutaties ondersteund door praktijkgegevens van ≥ 5 patiënten. ‡ Complexe/samengestelde mutaties waarbij een enkel allel van het CFTR-gen meerdere mutaties heeft; deze bestaan onafhankelijk van de aanwezigheid van mutaties op het andere allel. Niet-geannoteerde mutaties zijn opgenomen op basis van de assay in FRT-cellen waarbij een positieve respons wijst op een klinische respons.				

Farmacodynamische effecten

Ivacaftor als monotherapie

Bij onderzoeken 770-102 en 770-103 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 770-111 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 770-110 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

In onderzoek 661-106 (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).

In onderzoek 661-108 (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 in combinatie met 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).

In onderzoek 661-115 (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 tijdens de behandeling 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

In onderzoek 445-102 (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).

In onderzoek 445-103 (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).

In onderzoek 445-104 (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 of groep met tezacaftor/ivacaftor in combinatie met 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).

In onderzoek 445-106 (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.

In onderzoek 445-116 (patiënten van 6 tot 12 jaar die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie) was het behandelingsverschil voor de groep met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor in combinatie met ivacaftor ten opzichte van placebo voor de absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 -51,2 mmol/l (95%-BI: -55,3; -47,1).

In onderzoek 445-124 (patiënten van 6 jaar en ouder met een kwalificerende niet-*F508del* CFTR-mutatie die reageerde op ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) was de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24, vergeleken met placebo, -28,3 mmol/l (95%-BI: -32,1; -24,5 mmol/l; $P < 0,0001$).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ivacaftor als monotherapie

Onderzoek 770-102 en 770-103: 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 één 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 770-102 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 770-103 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 770-102 en 12,5 procentpunten (6,6; 18,3) in onderzoek 770-103. 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 770-102 en 15,8% (8,4; 23,2) in onderzoek 770-103. 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 770-102 en 0,30 l in de ivacaftorgroep en 0,07 l in de placebogroep in onderzoek 770-103. 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 770-102 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 770-103 was 6,9 procentpunten (-3,8; 17,6).

De resultaten voor klinisch relevante secundaire eindpunten worden getoond in Tabel 7.

Tabel 7: Effect van ivacaftor op andere werkzaamheidseindpunten in onderzoeken 770-102 en 770-103

	Onderzoek 770-102		Onderzoek 770-103	
Eindpunt	Behandelings- verschil ^a (95%-BI)		Behandelings- verschil ^a (95%-BI)	
		<i>P</i> -waarde		<i>P</i> -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/m ²)				
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 770-102 werden samengevoegd uit CFQ-R voor volwassenen/adolescenten en CFQ-R voor kinderen van 12 tot 13 jaar; gegevens uit onderzoek 770-103 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 770-111: onderzoek bij CF-patiënten met niet-G551D-‘gating’-mutaties

Onderzoek 770-111 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 770-111 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 8 toont het effect van ivacaftor in de algemene populatie van onderzoek 770-111 (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 8: 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 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 770-111 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 770-104: onderzoek bij patiënten met CF met de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen

Onderzoek 770-104 (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 770-105: open-label verlengd onderzoek

In onderzoek 770-105 werden patiënten die de behandeling in onderzoeken 770-102 en 770-103 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 770-102 werden ingeschreven in onderzoek 770-105, waarvan 67 in de placebo/ivacaftorgroep en 77 in de ivacaftor/ivacaftorgroep. Achtenveertig (48) patiënten uit onderzoek 770-103 werden ingeschreven in onderzoek 770-105, waarvan 22 in de placebo/ivacaftorgroep en 26 in de ivacaftor/ivacaftorgroep.

Tabel 9 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 770-105, terwijl de waarde in de uitgangssituatie voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep die van onderzoeken 770-102 en 770-103 is.

Tabel 9: Effect van ivacaftor op het procent voorspelde FEV₁ in onderzoek 770-105

Oorspronkelijk onderzoek en behandelingsgroep	Duur van de ivacaftorbehandeling (weken)	Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in procent voorspelde FEV ₁ (procentpunten)	
		N	Gemiddelde (SD)
Onderzoek 770-102			
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 770-103			
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 770-105 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 770-102 kwamen en 0,6% (9,1) voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep (n=25) die uit onderzoek 770-103 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 770-105 (week 48 tot en met week 144).

Voor de patiënten in de placebo/ivacaftorgroep van onderzoek 770-102 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 770-105 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 770-102 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 770-105 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 770-103 kwamen, was het aantal gevallen over het algemeen laag.

Onderzoek 770-110: onderzoek bij patiënten met CF met een R117H-mutatie in het CFTR-gen

Onderzoek 770-110 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 patiënten 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 zweethloride (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 (onderzoek 661-106); 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 (onderzoek 661-108). 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 (onderzoek 661-110). 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-tabletten 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 (onderzoek 445-102), 4 (onderzoek 445-103) en 8 weken (onderzoek 445-104). De patiënten in alle onderzoeken kwamen in aanmerking voor deelname aan langdurige, open-label, rollover, verlengde onderzoeken (onderzoek 445-105 of onderzoek 445-110).

De werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor-tabletten bij patiënten van 6 jaar en ouder met niet-*F508del* *CFTR*-mutaties die reageren op ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor zijn aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (n = 307) en een observationeel, retrospectief onderzoek (CFD-106; n = 422) met klinische praktijkuitkomsten.

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 (onderzoek 661-115) 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 (deel A van onderzoek 661-116). Zie de Samenvatting van de productkenmerken van tezacaftor/ivacaftor voor aanvullende gegevens.

Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

De farmacokinetiek en veiligheid bij patiënten van 6 tot 12 jaar (n=66) en bij diegenen van 2 tot 6 jaar (n=75) die ten minste één *F508del*-mutatie hebben, werden beoordeeld in twee 24 weken durende, open-label onderzoeken (onderzoek 445-106 en onderzoek 445-116). 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 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$ en 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. 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-vivo*-gegevens 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 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$), maar een ongeveer dubbele verhoging van de $\text{AUC}_{0-\infty}$ van ivacaftor (gemiddelde [$\pm$ SD] van 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$) 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 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. 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 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 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.

Pediatrische patiënten

De voorspelde blootstelling aan ivacaftor op basis van waargenomen ivacaftorconcentraties in fase 2- en fase 3-onderzoeken als bepaald met behulp van compartimentele analyse wordt weergegeven naar leeftijdsgroep in Tabel 10.

Tabel 10: Gemiddelde (SD) blootstelling aan ivacaftor per leeftijdsgroep

Leeftijdsgroep	Dosis	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12u, ss} (µg·u/ml)
1 maand tot 2 maanden (≥ 3 kg)*	13,4 mg om de 24 u	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
2 maanden tot 4 maanden (≥ 3 kg)*	13,4 mg om de 12 u	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
4 maanden tot 6 maanden (≥ 5 kg)*	25 mg om de 12 u	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 tot 12 maanden (≥ 5 kg tot < 7 kg) [‡]	25 mg om de 12 u	0,336	5,41
6 tot 12 maanden (7 kg tot < 14 kg)	50 mg om de 12 u	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 tot 24 maanden (7 kg tot < 14 kg)	50 mg om de 12 u	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 tot 24 maanden (≥ 14 kg tot < 25 kg)	75 mg om de 12 u	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2- tot en met 5-jarigen (< 14 kg)	50 mg om de 12 u	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2- tot en met 5-jarigen (≥ 14 kg tot < 25 kg)	75 mg om de 12 u	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6- tot en met 11-jarigen [§] (≥ 14 kg tot < 25 kg)	75 mg om de 12 u	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6- tot en met 11-jarigen [§] (≥ 25 kg)	150 mg om de 12 u	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12- tot en met 17-jarigen	150 mg om de 12 u	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Volwassenen (≥ 18 jaar)	150 mg om de 12 u	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Patiënten van 1 maand tot 6 maanden hadden een zwangerschapsduur van ≥ 37 weken.

[†] De blootstellingen voor de leeftijd van 1 maand tot 4 maanden zijn voorspellingen op basis van simulaties uit het fysiologisch gebaseerde PK-model met gegevens van de betreffende leeftijdsgroep.

[‡] 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 metaboliëten 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 metaboliëten 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 metaboliëten 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 rattenpups 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
Croscarmellose-natrium
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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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: 29 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 13,4 mg granulaat in sachet
Kalydeco 25 mg granulaat in sachet
Kalydeco 50 mg granulaat in sachet
Kalydeco 59,5 mg granulaat in sachet
Kalydeco 75 mg granulaat in sachet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kalydeco 13,4 mg granulaat in sachet

Elk sachet bevat 13,4 mg ivacaftor.

Hulpstof met bekend effect

Elk sachet bevat 19,7 mg lactosemonohydraat.

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 59,5 mg granulaat in sachet

Elk sachet bevat 59,5 mg ivacaftor.

Hulpstof met bekend effect

Elk sachet bevat 87,3 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 (granulaat)

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kalydeco-granulaat is geïndiceerd:

- Als monotherapie voor behandeling van zuigelingen van ten minste 1 maand, peuters en kinderen met een lichaamsgewicht van 3 kg tot 25 kg 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 ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij pediatrische patiënten van 2 tot 6 jaar die ten minste één niet-klasse I-mutatie in het *CFTR*-gen hebben (zie rubriek 4.2 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.

Kalydeco in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor

Er is een beperkt aantal patiënten met mutaties die niet vermeld worden in Tabel 6 en die mogelijk reageren op ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor (IVA/TEZ/ELX). In die gevallen kan ivacaftor (IVA) in combinatie met IVA/TEZ/ELX overwogen worden wanneer de arts van mening is dat de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's en onder nauwlettend medisch toezicht. Hierbij zijn patiënten met twee klasse I-mutaties (nulmutaties; dit zijn mutaties waarbij bekend is dat er geen CFTR-eiwit wordt aangemaakt) uitgesloten, omdat zij naar verwachting niet zullen reageren op een behandeling met een modulator (zie rubriek 4.1, 4.4 en 5.1).

Dosering

Doseringsadvies wordt weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1: Doseringsadvies

Leeftijd	Gewicht	Ochtenddos	Avonddosis
Ivacaftor als monotherapie			
1 tot 2 maanden	≥ 3 kg	Eén sachet ivacaftor 13,4 mg granulaat	Geen avonddosis
2 tot 4 maanden	≥ 3 kg	Eén sachet ivacaftor 13,4 mg granulaat	Eén sachet ivacaftor 13,4 mg granulaat
4 tot 6 maanden	≥ 5 kg	Eén sachet ivacaftor 25 mg granulaat	Eén sachet ivacaftor 25 mg granulaat
6 maanden en ouder	≥ 5 kg tot < 7 kg	Eén sachet ivacaftor 25 mg granulaat	Eén sachet ivacaftor 25 mg granulaat
	≥ 7 kg tot < 14 kg	Eén sachet ivacaftor 50 mg granulaat	Eén sachet ivacaftor 50 mg granulaat
	≥ 14 kg tot < 25 kg	Eén sachet ivacaftor 75 mg granulaat	Eén sachet ivacaftor 75 mg granulaat
	≥ 25 kg	Zie de SmPC voor Kalydeco tabletten voor meer informatie	
Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor			
2 jaar tot 6 jaar	10 kg tot < 14 kg	Eén sachet ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulaat	Eén sachet ivacaftor 59,5 mg granulaat
	≥ 14 kg	Eén sachet ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulaat	Eén sachet ivacaftor 75 mg granulaat

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 geadviseerd 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 dient de dosis ivacaftor te worden aangepast zoals beschreven in Tabel 2 (zie rubriek 4.4 en 4.5).

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

Leeftijd/ gewicht	Matige CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmers
Ivacaftor als monotherapie		
1 maand tot 6 maanden	Gebruik wordt niet aanbevolen.	Gebruik wordt niet aanbevolen.
6 maanden en ouder, ≥ 5 kg tot < 7 kg	Eén sachet ivacaftor 25 mg granulaat eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Eén sachet ivacaftor 25 mg granulaat tweemaal per week. Geen avonddosis ivacaftor.

Leeftijd/ gewicht	Matige CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmers
6 maanden en ouder, ≥ 7 kg tot < 14 kg	Eén sachet ivacaftor 50 mg granulaat eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Eén sachet ivacaftor 50 mg granulaat tweemaal per week. Geen avonddosis ivacaftor.
6 maanden en ouder, ≥ 14 kg tot < 25 kg	Eén sachet ivacaftor 75 mg granulaat eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Eén sachet ivacaftor 75 mg granulaat tweemaal per week. Geen avonddosis ivacaftor.
Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
2 jaar tot 6 jaar, 10 kg tot < 14 kg	Wissel elke dag af: - Eén ochtendsachet ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulaat de eerste dag - Eén ochtendsachet ivacaftor 59,5 mg granulaat de volgende dag Geen avonddosis ivacaftor.	Eén sachet ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulaat tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis ivacaftor.
2 jaar tot 6 jaar, ≥ 14 kg	Wissel elke dag af: - Eén ochtendsachet ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulaat de eerste dag - Eén ochtendsachet ivacaftor 75 mg granulaat de volgende dag Geen avonddosis ivacaftor.	Eén sachet ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulaat tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis ivacaftor.

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. Behandeling met ivacaftor wordt niet aanbevolen bij patiënten van 1 maand tot jonger dan 6 maanden die enige mate van leverfunctiestoornis hebben.

Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) of een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) dient de dosis ivacaftor te worden aangepast zoals beschreven in Tabel 3 (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

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

Leeftijd/ gewicht	Matig (Child-Pugh-klasse B)	Ernstig (Child-Pugh-klasse C)
Ivacaftor als monotherapie		
1 maand tot 6 maanden	Gebruik wordt niet aanbevolen.	Gebruik wordt niet aanbevolen.
6 maanden en ouder, ≥ 5 kg tot < 7 kg	Eén sachet ivacaftor 25 mg granulaat eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Gebruik wordt niet aanbevolen , tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik, één sachet ivacaftor 25 mg granulaat om de andere dag in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis ivacaftor.
6 maanden en ouder, ≥ 7 kg tot < 14 kg	Eén sachet ivacaftor 50 mg granulaat eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Gebruik wordt niet aanbevolen , tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik, één sachet ivacaftor 50 mg granulaat om de andere dag in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis ivacaftor.
6 maanden en ouder, ≥ 14 kg tot < 25 kg	Eén sachet ivacaftor 75 mg granulaat eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Gebruik wordt niet aanbevolen , tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik, één sachet ivacaftor 75 mg granulaat om de andere dag in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis ivacaftor.

Leeftijd/ gewicht	Matig (Child-Pugh-klasse B)	Ernstig (Child-Pugh-klasse C)
Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
2 jaar tot 6 jaar, 10 kg tot < 14 kg	Gebruik wordt niet aanbevolen, tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik dient de dosis te worden aangepast als volgt: • Dag 1-3: één sachet ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulaat elke dag • Dag 4: geen dosis • Dag 5-6: één sachet ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulaat elke dag • Dag 7: geen dosis Herhaal het bovenstaande toedieningsschema elke week. Geen avonddosis ivacaftor.	Mag niet worden gebruikt.
2 jaar tot 6 jaar, ≥ 14 kg	Gebruik wordt niet aanbevolen, tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik dient de dosis te worden aangepast als volgt: • Dag 1-3: één sachet ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulaat elke dag • Dag 4: geen dosis • Dag 5-6: één sachet ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulaat elke dag • Dag 7: geen dosis Herhaal het bovenstaande toedieningsschema elke week. Geen avonddosis ivacaftor.	Mag niet worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ivacaftor als monotherapie zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 1 maand of bij kinderen jonger dan 6 maanden die te vroeg geboren zijn (minder dan 37 weken zwangerschap) noch in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bij kinderen jonger dan 2 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.

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 770-102, 770-103, 770-111 en 770-108 (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 770-110 (zie rubriek 5.1).

In onderzoek 770-111 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.

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. Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt 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 ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor werden behandeld. Bij patiënten die werden behandeld met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor 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 $> 5 \times$ 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 4.2, 4.8 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Het gebruik van ivacaftor als monotherapie wordt niet aanbevolen bij patiënten van 1 maand tot jonger dan 6 maanden met enige mate van leverfunctiestoornis. Het gebruik van ivacaftor als monotherapie wordt niet aanbevolen bij patiënten in de leeftijd van 6 maanden en ouder die minder dan 25 kg wegen en een ernstige leverfunctiestoornis hebben, 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 in rubriek 4.2, en rubriek 4.8 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 zullen opwegen tegen de risico's. Als het wordt gebruikt, moet het met voorzichtigheid worden gebruikt in een verlaagde dosis (zie Tabel 3 in rubriek 4.2, en rubriek 4.8 en 5.2).

Depressie

Depressie (waaronder zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging) is gemeld bij patiënten terwijl zij ivacaftor kregen, voornamelijk bij een combinatieschema van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, waarbij dit doorgaans optrad binnen drie maanden na aanvang van de behandeling, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen. In sommige gevallen werd een verbetering van het symptoom gemeld na dosisverlaging of stopzetten van de behandeling. Patiënten (en zorgverleners) moeten attent worden gemaakt op de noodzaak van monitoring van zwaarmoedige stemming, zelfmoordgedachten of ongebruikelijke veranderingen in gedrag en dat ze onmiddellijk medisch advies moeten inwinnen als deze symptomen zich voordoen.

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).

Mutaties die waarschijnlijk niet reageren op een behandeling met een modulator

Patiënten met een genotype dat uit twee *CFTR*-mutaties bestaat waarvan bekend is dat ze geen *CFTR*-eiwit produceren (d.w.z. twee klasse I-mutaties), zullen naar verwachting niet reageren op een behandeling met een *CFTR*-modulator.

Klinische onderzoeken waarbij ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor vergeleken werd met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd om ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor rechtstreeks te vergelijken met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor bij patiënten zonder *F508del*-variant.

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.

Voorvallen van huiduitslag

De incidentie van voorvallen van huiduitslag 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 huiduitslag. Voor patiënten die hormonale anticonceptiva gebruiken en huiduitslag ontwikkelen, moet overwogen worden om de behandeling met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en hormonale anticonceptiva te onderbreken. Nadat de huiduitslag 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 huiduitslag 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 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 Tabel 2 in rubriek 4.2 en rubriek 4.5). Behandeling met ivacaftor als monotherapie wordt niet aanbevolen bij patiënten van 1 maand tot 6 maanden die sterke of matige CYP3A-remmers gebruiken.

Pediatrische patiënten

Gevallen 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 pediatrische patiënten die met de ivacaftorbehandeling starten, is oftalmologisch onderzoek voorafgaand aan en tijdens de behandeling aanbevolen (zie rubriek 5.3).

Hulpstoffen met bekend effect

Lactose

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

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, 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-glycoproteïne (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. 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 ivacaftor-dosis wordt aanbevolen voor gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromycine en claritromycine, en ook voor gelijktijdige toediening met matige CYP3A-remmers, zoals fluconazol, erytromycine en verapamil. Behandeling met ivacaftor als monotherapie wordt niet aanbevolen bij gelijktijdig gebruik met sterke of matige CYP3A-remmers bij patiënten van 1 maand tot 6 maanden (zie Tabel 2 in rubriek 4.2 en rubriek 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 ivacaftor 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

Uit beperkte gegevens blijkt dat ivacaftor in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan 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%), huiduitslag (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%), huiduitslag (11,8%) en bacteriën in sputum (11,8%).

Ernstige bijwerkingen waren onder meer abdominale pijn (0,9%) en transaminaseverhogingen (1,8%) bij patiënten die ivacaftor toegediend kregen, terwijl ernstige bijwerkingen van huiduitslag werden gemeld bij 1,5% van de patiënten van 12 jaar en ouder die werden behandeld met een combinatieschema van ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 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 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
Psychische stoornissen	Depressie	niet bekend
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
Lever- en galaandoeningen	Transaminaseverhogingen	zeer vaak
	Alanineaminotransferase verhoogd*	zeer vaak
	Aspartaataminotransferase verhoogd*	vaak
	Leverletsel†	niet bekend
	Totaalbilirubine verhoogd†	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	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 ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor.

† Leverletsel (ALAT, ASAT en totaalbilirubine verhoogd) gemeld op basis van postmarketinggegevens met ivacaftor in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor. 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 770-102 en 770-103 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 met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor gevallen gemeld van stopzetting van de behandeling wegens verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.4).

Voorvallen van huiduitslag

In onderzoek 445-102 bedroeg de incidentie van voorvallen van huiduitslag (bijv. huiduitslag, jeukende huiduitslag) 10,9% bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 6,5% bij met placebo behandelde patiënten. De voorvallen van huiduitslag waren over het algemeen licht tot matig ernstig. De incidentie van voorvallen van huiduitslag per geslacht van de patiënt bedroeg 5,8% bij mannen en 16,3% bij vrouwen bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 4,8% bij mannen en 8,3% bij vrouwen bij met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten die werden behandeld met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bedroeg de incidentie van voorvallen van huiduitslag 20,5% bij vrouwen die hormonale anticonceptie gebruikten en 13,6% bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie gebruikten (zie rubriek 4.4).

Verhoogde creatinefosfokinase

In onderzoek 445-102 bedroeg de incidentie van maximale creatinefosfokinase $> 5 \times \text{de ULN}$ 10,4% bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 5,0% bij met placebo behandelde patiënten. De waargenomen verhogingen van creatinefosfokinase waren over het algemeen tijdelijk en

asymptotisch en vele daarvan waren voorafgegaan door lichaamsbeweging. Er was geen enkele met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor behandelde patiënt die de behandeling stopzette vanwege verhoogde creatinefosfokinasen.

Verhoogde bloeddruk

In onderzoek 445-102 bedroeg de maximale stijging vanaf de uitgangssituatie in de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk respectievelijk 3,5 mmHg en 1,9 mmHg voor met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor behandelde patiënten (uitgangswaarden: 113 mmHg systolisch en 69 mmHg diastolisch) en respectievelijk 0,9 mmHg en 0,5 mmHg voor met placebo behandelde patiënten (uitgangswaarden: 114 mmHg systolisch en 70 mmHg diastolisch).

Het percentage patiënten met een systolische bloeddruk van > 140 mmHg of een diastolische bloeddruk van > 90 mmHg bij ten minste twee gelegenheden, bedroeg respectievelijk 5,0% en 3,0% bij de met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor behandelde patiënten, vergeleken met respectievelijk 3,5% en 3,5% bij met placebo behandelde patiënten.

Pediatrische patiënten

Ivacaftor als monotherapie

De veiligheid van ivacaftor als monotherapie gedurende 24 weken werd geëvalueerd bij 43 patiënten van 1 maand tot 24 maanden (van wie 7 jonger dan 4 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 1 maand en ouder en komt ook overeen met volwassen patiënten.

De incidentie van transaminaseverhogingen (ALAT of ASAT) waargenomen in onderzoeken 770-103, 770-111 en 770-110 (patiënten van 6 tot 12 jaar), onderzoek 770-108 (patiënten van 2 tot 6 jaar) en onderzoek 770-124 (patiënten van 1 maand 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 770-108 werd ivacaftor definitief stopgezet bij één patiënt. In onderzoek 770-124 had een patiënt van 1 maand oud (14,3%) in het cohort patiënten van 1 maand tot 4 maanden transaminasewaarden van ALAT > 8 × ULN en ASAT > 3 tot ≤ 5 × ULN, wat leidde tot stopzetting van de behandeling met ivacaftor (zie rubriek 4.4 voor de behandeling van verhoogde transaminasen).

Tabel 5: Transaminaseverhogingen bij patiënten van 1 maand 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)
1 tot < 12 maanden	24	8,3% (2)	4,2% (1)	4,2% (1)

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor

De veiligheid van tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor werd geëvalueerd bij 124 patiënten van 6 tot 12 jaar. De dosis tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg en ivacaftor 150 mg is niet onderzocht in klinische onderzoeken bij kinderen van 6 tot 12 jaar met een gewicht van 30 tot < 40 kg.

Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij kinderen en adolescenten, en ook bij volwassen patiënten.

Tijdens het 24 weken durende, open-label fase 3-onderzoek bij patiënten van 6 tot 12 jaar (onderzoek 661-113 deel B, n=70) bedroeg de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 × ULN respectievelijk 1,4%, 4,3% en 10,0%. Geen enkele met tezacaftor/ivacaftor behandelde patiënt had een transaminaseverhoging van > 3 × ULN in combinatie met verhoogde totaalbilirubine > 2 × ULN of stopte met de behandeling met tezacaftor/ivacaftor vanwege transaminaseverhogingen. Eén patiënt onderbrak de behandeling vanwege verhoogde transaminasen, en hervatte de behandeling met tezacaftor/ivacaftor vervolgens succesvol (zie rubriek 4.4 voor de behandeling van verhoogde transaminasen).

Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

De veiligheidsgegevens van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor in combinatie met ivacaftor in onderzoek 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 en 445-124 werden geëvalueerd bij 272 patiënten van 2 tot 18 jaar. Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij pediatrische en volwassen patiënten.

Tijdens onderzoek 445-106 bij patiënten van 6 tot 12 jaar bedroeg de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 × ULN respectievelijk 0,0%, 1,5% en 10,6%. Geen enkele met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënt had een transaminaseverhoging van > 3 × ULN in combinatie met verhoogde totaalbilirubine > 2 × ULN of stopte met de behandeling vanwege verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.4).

Tijdens onderzoek 445-111 bij patiënten van 2 tot 6 jaar bedroeg de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 × ULN respectievelijk 1,3%, 2,7% en 8,0%. Geen enkele met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënt had een transaminaseverhoging van > 3 × ULN in combinatie met verhoogde totaalbilirubine > 2 × ULN of stopte met de behandeling vanwege transaminaseverhogingen (zie rubriek 4.4).

Huiduitslag

Tijdens onderzoek 445-111 bij patiënten van 2 tot 6 jaar hadden 15 (20,0%) proefpersonen ten minste 1 voorval van huiduitslag, 4 (9,8%) vrouwen en 11 (32,4%) mannen.

Lenticulaire troebeling

Eén patiënt had een bijwerking van lenticulaire troebeling.

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 als monotherapie

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 770-111 zijn waargenomen (zie Farmacodynamische effecten en Klinische werkzaamheid en veiligheid).

In-vitro-responsen 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. zweethloride) 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.

Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor

Elexacaftor en tezacaftor zijn CFTR-correctoren die binden aan verschillende locaties op het CFTR-eiwit en een aanvullend effect hebben bij het bevorderen van de cellulaire verwerking en het transport van CFTR waardoor de hoeveelheid CFTR-eiwit die aan het celoppervlak wordt afgeleverd, toeneemt vergeleken met een van de moleculen alleen. Wanneer ivacaftor wordt toegediend in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor, is het gecombineerde effect een verhoogde hoeveelheid en werking van CFTR aan het celoppervlak, wat leidt tot een toegenomen activiteit van CFTR, zoals gemeten met door CFTR gemedieerd chloridetransport.

CFTR-chloridetransportassay in *Fischer Rat Thyroid* (FRT)-cellen die mutant CFTR tot expressie brengen

De chloridetransportrespons van mutant CFTR-eiwit op ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor werd bepaald in elektrofysiologisch onderzoek met een Ussing-kamer met gebruikmaking van een panel van FRT-cellijnen, getransfecteerd met individuele *CFTR*-mutaties. Ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor verhoogde het chloridetransport in FRT-cellen die specifieke *CFTR*-mutaties tot expressie brengen.

De drempelwaarde voor CFTR-chloridetransportrespons *in vitro* werd gesteld op een nettostijging van ten minste 10% van de normale waarde ten opzichte van de uitgangswaarde, omdat het een voorspeller van klinische respons is of er redelijkerwijs verwacht wordt dat die klinische respons voorspelt. Voor

individuele mutaties is de mate van de nettoverandering ten opzichte van de uitgangssituatie voor CFTR-gemedieerd chloridetransport *in vitro* niet gecorreleerd met de mate van klinische respons.

Bij CF zal de aanwezigheid van één *CFTR*-mutatie die reageert op ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor op basis van *in-vitro*-gegevens in FRT-cellen waarschijnlijk leiden tot een klinische respons.

Tabel 6 geeft *CFTR*-mutaties die die zijn opgenomen in de indicatie voor behandeling in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. De aanwezigheid van *CFTR*-mutaties die in deze tabel staan, mag niet worden gebruikt in plaats van een diagnose van cystische fibrose, noch als enige determinant voor voorschrijven.

Tabel 6. CFTR-mutaties waarvan is vastgesteld dat ze reageren op ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor op basis van klinische gegevens en/of in-vitro-gegevens

293A→G	E217G	H620Q	N900K	S50P
314del9	E264V	H939R	N1088D	S108F
546insCTA	E282D	H939R;H949L [‡]	N1195T	S158N
548insTAC	E292K	H954P	N1303I	S182R
711+3A→G*	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
1140-1151dup	E403D	H1079P	P5L [†]	S341P
1336K	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G* [†]	E1433K	I336L	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I444S	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I497S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I502T	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I506L	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506V	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V;D1168G [‡]	Q98R	S912L;G1244V [‡]
3849+10kbC→T* [†]	F433L	I521S	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N [‡]	I530N	Q179K	S945L* [†]
3978G→C	F508del*	I556V	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W [‡]	I586V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I601F	Q237P	S977F;R1438W [‡]
A107G	F587I	I618N	Q359K;T360K [‡]	S1045Y
A120T	F587L	I618T	Q359R	S1118F
A141D	F693L(TTG)	I980K	Q372H	S1159F
A155P	F932S	I1023R	Q493L	S1159P
A234D	F1016S	I1139V	Q493R	S1188L
A234V	F1052V	I1203V	Q552P	S1251N
A238V	F1074L	I1234L	Q1012P	S1255P
A309D	F1078S	I1234V	Q1209P	T338I
A349V	F1099L	I1269N	Q1291H	T351I
A357T	F1107L	I1366N	Q1291R	T351S
A455E* [†]	G27E	I1366T	Q1313K	T351S;R851L [‡]
A455V	G27R	K162E	Q1352H	T388M
A457T	G126D	K464E	R31L	T465I
A462P	G178E	K464N	R74Q	T501A
	G178R	K522E	R74Q;R297Q [‡]	T582S
	G194R	K522Q	R74Q;V201M;D1270N [‡]	T908N

A534E	G194V	K951E	R74W	T990I
A554E	G213E	K1060T	R74W;D1270N‡	T1036N*
A566D	G213E;R668C‡	L15P	R74W;R1070W;D1270N‡	T1057R
A872E	G213V	L15P;L1253F‡	R74W;S945L‡	T1086A
A1006E	G226R	L32P	R74W;V201M‡	T1086I
A1025D	G239R	L88S	R74W;V201M;D1270N‡	T1246I
A1067P	G253R	L102R;F1016S‡	R74W;V201M;L997F‡	T1299I
A1067T	G314E	L137P	R75L	T1299K
A1067V	G314R	L159S	R75Q;L1065P‡	V11I
A1081V	G424S	L165S	R75Q;N1088D‡	V93D
A1087P	G437D	L167R	R75Q;S549N‡	V201M
A1319E	G461R	L206W*†	R117C†	V232A
A1374D	G461V	L210P	R117C;G576A;R668C‡	V232D
A1466S	G463V	L293P	R117G	V317A
C225R	G480C	L327P	R117H*	V322M
C491R	G480D	L333F	R117L	V392G
C590Y	G480S	L333H	R117L;L997F‡	V456A
C866Y	G500D	L346P	R117P	V456F
c.1367_1369dupTTG	G545R	L441P	R248K	V520I
D58H	G551A	L453S	R258G	V562I;A1006E‡
D58V	G551D*	L467F	R297Q	V562L
D110E	G551R	L558F	R334L	V591A
D110H	G551S	L619S	R334Q	V603F
D110N	G576A;R668C‡	L633P	R334W	V920L
D192G	G576A;S1359Y‡	L636P	R347H*	V920M
D192N	G622D	L927P	R347L	V1008D
D373N	G622V	L967F;L1096R‡	R347P	V1010D
D426N	G628A	L973F	R352Q	V1153E
D443Y	G628R	L1011S	R352W	V1240G
D443Y;G576A;R668C	G85E*†	L1065R	R516S	V1293G
‡	G930E	L1077P*†	R553Q	V1293I
D529G	G970D	L1227S	R555G	V1415F
D565G	G970S	L1324P	R600S	W202C
D567N	G970V	L1335P	R709Q	W361R
D579G	G1047D	L1388P	R751L	W496R
D614G	G1047R	L1480P	R792G	W1098C
D651H	G1061R	M150K	R792Q	W1282G
D651N	G1069R	M150R	R810G	W1282R
D806G	G1123R	M152L	R851L	Y89C
D924N	G1173S	M152V	R933G	Y109H
D979A	G1237V	M265R	R1048G	Y109N
D979V	G1244E	M348K	R1066C	Y122C
D985H	G1244R	M394L	R1066G	Y161C
D985Y	G1247R	M469V	R1066H*†	Y161D
D993A	G1249E	M498I	R1070P	Y161S
D993G	G1249R	M952I	R1070Q	Y301C
D993Y	G1265V	M952T	R1070W	Y563N
D1152A	G1298V	M961L	R1162Q	Y913S
D1152H*†	G1349D	M1101K*†	R1239S	Y919C
D1270N*	G149R;G576A;R668C‡	M1137R	R1283G	Y1014C
D1270Y	H139L	M1137V	R1283M	Y1032C
D1312G	H139R	M1210K	R1283S	Y1032N
D1377H	H146R	N186K	R1438W	Y1073C
D1445N	H199Q	N187K	S13F	Y1092H
E56K	H199Y	N396Y	S13P	Y1381H
E60K	H609L	N418S	S18I	
E92K	H620P		S18N	
E116K				
E116Q				
E193K				

Er zijn mensen met CF met twee zeldzame niet-F508del CFTR-mutaties die niet vermeld worden in Tabel 6. Deze mensen kunnen reageren op behandeling, mits zij geen twee klasse I-mutaties (nulmutaties) hebben (mutaties waarbij bekend is dat er geen CFTR-eiwit wordt aangemaakt) (zie rubriek 4.1). In deze gevallen kan IVA in combinatie met IVA/TEZ/ELX overwogen worden wanneer de arts van mening is dat de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's en onder nauwlettend medisch toezicht.

De individuele diagnose CF moet worden gebaseerd op diagnostische richtlijnen en een klinische beoordeling, omdat bij patiënten met hetzelfde genotype aanzienlijke variabiliteit in fenotype bestaat.

* Mutaties ondersteund door klinische gegevens.

† Mutaties ondersteund door praktijkgegevens van ≥ 5 patiënten.

‡ Complexe/samengestelde mutaties waarbij een enkel allel van het CFTR-gen meerdere mutaties heeft; deze bestaan onafhankelijk van de aanwezigheid van mutaties op het andere allel.

Niet-geannoteerde mutaties zijn opgenomen op basis van de assay in FRT-cellen waarbij een positieve respons wijst op een klinische respons.

Farmacodynamische effecten

Ivacaftor als monotherapie

Bij onderzoeken 770-102 en 770-103 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 770-111 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 770-110 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 770-108 bij patiënten van 2 tot 6 jaar met een 'gating'-mutatie op ten minste één 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 770-124 bij patiënten met CF van 1 maand tot jonger dan 24 maanden bedroeg de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride -62,0 mmol/l (95%-BI: -71,6; -52,4) 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.

Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor

In onderzoek 445-111, bij patiënten van 2 tot 6 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 tot en met week 24 -57,9 mmol/l (95%-BI: -61,3; -54,6).

In onderzoek 445-124 (patiënten van 6 jaar en ouder met een kwalificerende niet-*F508del* *CFTR*-mutatie die reageerde op ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor) was de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24, vergeleken met placebo, -28,3 mmol/l (95%-BI: -32,1; -24,5 mmol/l; $P < 0,0001$).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ivacaftor als monotherapie

Onderzoek 770-102 en 770-103: 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 één 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 770-102 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 770-103 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 770-102 en 12,5 procentpunten (6,6; 18,3) in onderzoek 770-103. 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 770-102 en 15,8% (8,4; 23,2) in onderzoek 770-103. 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 770-102 en 0,30 l in de ivacaftorgroep en 0,07 l in de placebogroep in onderzoek 770-103. 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 FEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 bij patiënten van 12 tot 17 jaar in onderzoek 770-102 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 770-103 was 6,9 procentpunten (-3,8; 17,6).

De resultaten voor klinisch relevante secundaire eindpunten worden getoond in Tabel 7.

Tabel 7: Effect van ivacaftor op andere werkzaamheidseindpunten in onderzoeken 770-102 en 770-103

	Onderzoek 770-102		Onderzoek 770-103	
Eindpunt	Behandelings- verschil ^a (95%-BI)		Behandelings- verschil ^a (95%-BI)	
		<i>P</i> -waarde		<i>P</i> -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 770-102 werden samengevoegd uit CFQ-R voor volwassenen/adolescenten en CFQ-R voor kinderen van 12 tot 13 jaar; gegevens uit onderzoek 770-103 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 770-111: onderzoek bij CF-patiënten met niet-G551D-‘gating’-mutaties

Onderzoek 770-111 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 770-111 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 8 toont het effect van ivacaftor in de algemene populatie van onderzoek 770-111 (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 8: 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 770-111 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 770-104: onderzoek bij patiënten met CF met de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen

Onderzoek 770-104 (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 770-105: open-label verlengd onderzoek

In onderzoek 770-105 werden patiënten die de behandeling in onderzoeken 770-102 en 770-103 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 770-102 werden ingeschreven in onderzoek 770-105, waarvan 67 in de placebo/ivacaftorgroep en 77 in de ivacaftor/ivacaftorgroep. Achtenveertig (48) patiënten uit onderzoek 770-103 werden ingeschreven in onderzoek 770-105, waarvan 22 in de placebo/ivacaftorgroep en 26 in de ivacaftor/ivacaftorgroep.

Tabel 9 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 770-105, terwijl de waarde in de uitgangssituatie voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep die van onderzoeken 770-102 en 770-103 is.

Tabel 9: Effect van ivacaftor op het procent voorspelde FEV₁ in onderzoek 770-105

Oorspronkelijk onderzoek en behandelingsgroep	Duur van de ivacaftorbehandeling (weken)	Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in procent voorspelde FEV ₁ (procentpunten)	
		N	Gemiddelde (SD)
Onderzoek 770-102			
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 770-103			
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 770-105 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 770-102 kwamen en 0,6% (9,1) voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep (n=25) die uit onderzoek 770-103 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 770-105 (week 48 tot en met week 144).

Voor de patiënten in de placebo/ivacaftorgroep van onderzoek 770-102 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 770-105 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 770-102 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 770-105 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 770-103 kwamen, was het aantal gevallen over het algemeen laag.

Onderzoek 770-110: onderzoek bij patiënten met CF met een R117H-mutatie in het CFTR-gen

Onderzoek 770-110 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 patiënten 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 zweethloride (zie Farmacodynamische effecten).

Onderzoek 770-108: 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 770-108 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) zweethlorideconcentratie 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 zweethlorideconcentratie 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 770-124: onderzoek bij pediatrische patiënten met CF jonger dan 24 maanden

Bij patiënten met CF van 1 maand tot 24 maanden werden de farmacokinetiek en de veiligheid van ivacaftor beoordeeld in een 24 weken durend (alleen deel B), open-label enkelarmig onderzoek waarin 19 patiënten van 12 tot 24 maanden (gemiddelde leeftijd 15,2 maanden in de uitgangssituatie), 11 patiënten van 6 tot 12 maanden, 6 patiënten van 4 tot 6 maanden en 7 patiënten (deel A/B) van 1 maand tot 4 maanden werden opgenomen en behandeld met ivacaftor in overeenstemming met hun leeftijd en lichaamsgewicht. De gemiddelde leeftijd in de uitgangssituatie bedroeg in elk cohort respectievelijk 15,2 maanden, 9,0 maanden, 4,5 maanden en 1,9 maanden.

Het primaire eindpunt in deel B en deel A/B was de veiligheid tot en met week 24. De farmacokinetiek en de absolute verandering in zweetchlorideconcentratie gedurende 24 weken vanaf de uitgangssituatie (zie Farmacodynamische effecten) waren secundaire eindpunten. Tertiaire eindpunten bestonden uit werkzaamheidsmetingen zoals fecale elastase-1 en groeiparameters.

In Tabel 10 worden de gemiddelde (SD) z-scores voor gewicht naar leeftijd, lengte naar leeftijd en gewicht naar lengte weergegeven voor patiënten van 1 maand tot 24 maanden met beschikbare waarden in de uitgangssituatie en in week 24.

Tabel 10: Effect van ivacaftor op groeiparameters bij patiënten van 1 maand 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	41	0,00 (0,94)	0,07 [-1,93; 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [-0,54; 2,66]
Lengte naar leeftijd z score	40	-0,03 (1,11)	-0,03 [-1,99; 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [-1,81; 3,38]
Gewicht naar lengte z score	40	0,07 (1,02)	0,14 [-1,72; 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [-2,04; 2,22]

Bij de patiënten van 1 maand tot 24 maanden hadden er van de 24 proefpersonen met pancreasinsufficiëntie in de uitgangssituatie (gedefinieerd als fecale elastase-1 < 200 µg/g) 14 fecale elastase-1-waarden hoger dan 200 µg/g in week 24. In de algehele populatie van deel B en deel A/B bedroeg de mediane (min., max.) waarde van fecale elastase-1 (µg/g) 55,5 (7,5; 500,0) in de uitgangssituatie. De mediane (min., max.) absolute verandering in fecale elastase-1 vanaf de uitgangssituatie (n=40) tot week 24 (n=33) bedroeg 126,0 (-23,0; 423,5).

Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

De werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor-tabletten 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 (onderzoek 445-102), 4 (onderzoek 445-103) en 8 weken (onderzoek 445-104). De patiënten in alle onderzoeken kwamen in aanmerking voor deelname aan langdurige, open-label, rollover, verlengde onderzoeken (onderzoek 445-105 of onderzoek 445-110).

De werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor-tabletten bij patiënten van 6 jaar en ouder met niet-*F508del* CFTR-mutaties die reageren op ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor zijn aangetoond in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (n = 307) en een observationeel, retrospectief onderzoek (CFD-106; n = 422) met klinische praktijkuitkomsten.

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

Pediatrische patiënten

Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

De farmacokinetiek en veiligheid bij patiënten van 6 tot 12 jaar (n=66) en bij diegenen van 2 tot 6 jaar (n=75) die ten minste één *F508del*-mutatie hebben, werden beoordeeld in twee 24 weken durende, open-label onderzoeken (respectievelijk onderzoek 445-106 en onderzoek 445-111). 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 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$ en 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. 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 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 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-vivo*-gegevens 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 0,735 [0,331] μ g/ml), maar een ongeveer dubbele verhoging van de $AUC_{0-\infty}$ van ivacaftor (gemiddelde [$\pm$ SD] van 16,80 [6,14] μ g·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 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 of in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/ellexacaftor 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. 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.

Pediatrische patiënten

De voorspelde blootstelling aan ivacaftor op basis van waargenomen ivacaftorconcentraties in fase 2- en fase 3-onderzoeken als bepaald met behulp van compartimentele analyse wordt weergegeven naar leeftijdsgroep in Tabel 11.

Tabel 11. Gemiddelde (SD) blootstelling aan ivacaftor per leeftijdsgroep

Leeftijdsgroep	Dosis	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12u,ss} (µg u/ml)
1 maand tot 2 maanden (≥ 3 kg)*	13,4 mg om de 24 u	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
2 tot 4 maanden (≥ 3 kg)*	13,4 mg om de 12 u	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
4 tot 6 maanden (≥ 5 kg)*	25 mg om de 12 u	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 tot 12 maanden (≥ 5 kg tot < 7 kg) [‡]	25 mg om de 12 u	0,336	5,41
6 tot 12 maanden (7 kg tot < 14 kg)	50 mg om de 12 u	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 tot 24 maanden (7 kg tot < 14 kg)	50 mg om de 12 u	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 tot 24 maanden (≥ 14 kg tot < 25 kg)	75 mg om de 12 u	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2- tot en met 5-jarigen (< 14 kg)	50 mg, om de 12 u	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2- tot en met 5-jarigen (≥ 14 kg tot < 25 kg)	75 mg om de 12 u	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6- tot en met 11-jarigen [§] (≥ 14 kg tot < 25 kg)	75 mg om de 12 u	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6- tot en met 11-jarigen [§] (≥ 25 kg)	150 mg om de 12 u	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12- tot en met 17-jarigen	150 mg om de 12 u	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Volwassenen (≥ 18 jaar)	150 mg om de 12 u	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Patiënten van 1 maand tot 6 maanden hadden een zwangerschapsduur van ≥ 37 weken.

[†] De blootstellingen voor de leeftijd van 1 maand tot 4 maanden zijn voorspellingen op basis van simulaties uit het fysiologisch gebaseerde PK-model met gegevens van de betreffende leeftijdsgroep.

[‡] 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
Croscarmellosematrium
Hypromelloseacetaatsuccinaat
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Mannitol
Sucralose
Natriumlaurilsulfaat (E487)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 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) sachet.

Kalydeco 13,4 mg granulaat in sachet, Kalydeco 25 mg granulaat in sachet, Kalydeco 50 mg granulaat in sachet en Kalydeco 75 mg granulaat in sachet

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

Kalydeco 13,4 mg granulaat in sachet, Kalydeco 59,5 mg granulaat in sachet en Kalydeco 75 mg granulaat in sachet

Verpakkingsgrootte van 28 sachets (bevat 4 individuele mapjes met 7 sachets per mapje).

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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
EU/1/12/782/008
EU/1/12/782/009
EU/1/12/782/010
EU/1/12/782/011

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: 29 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://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 Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

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 voor dit geneesmiddel 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.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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

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 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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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'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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 13,4 mg granulaat in sachet
ivacaftor
Voor patiënten van 1 maand tot jonger dan 2 maanden

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elk sachet granulaat bevat 13,4 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

28 sachets

4 individuele mapjes met 7 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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/12/782/010

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kalydeco 13,4 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 13,4 mg granulaat in sachet
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 13,4 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

7 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.

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/12/782/010

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 13,4 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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD OMDOOS VOOR SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kalydeco 13,4 mg granulaat in sachet
ivacaftor
Voor patiënten van 2 maand tot jonger dan 4 maanden

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Elk sachet granulaat bevat 13,4 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 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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/12/782/011

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kalydeco 13,4 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 13,4 mg granulaat in sachet
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 13,4 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 DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/12/782/011

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 13,4 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

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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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

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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 DIEN'T 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR SACHET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kalydeco 59,5 mg granulaat in sachet
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 59,5 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

28 sachets

4 individuele mapjes met 7 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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/12/782/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kalydeco 59,5 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 59,5 mg granulaat in sachet
ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 59,5 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

7 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.

ma di woe don vrij zat zon

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

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/12/782/008

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 59,5 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

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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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 DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR SACHET – 28 SACHETS****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

28 sachets

4 individuele mapjes met 7 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 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/12/782/009

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 – 7 SACHETS****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

7 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.

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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/12/782/009

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 – 28 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

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 mutatie in het *CFTR*-gen die reageert op Kalydeco in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. 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.
- Depressie (waaronder zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag) is gemeld bij patiënten terwijl ze Kalydeco gebruikten, vooral in een combinatie van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. De depressie startte doorgaans binnen de eerste drie maanden van de behandeling. Neem onmiddellijk contact op met een arts als u (of iemand die dit geneesmiddel gebruikt) een van de volgende klachten heeft: sombere of gewijzigde stemming, angst, gevoelens van emotioneel ongemak of gedachten om uzelf te verwonden of te doden. Dit kunnen tekenen zijn van een depressie.
- Neem contact op met uw arts wanneer u nierproblemen heeft, of die eerder heeft gehad.
- Gebruik Kalydeco niet als u twee klasse I-mutaties heeft (mutaties waarbij bekend is dat er geen CFTR-eiwit wordt aangemaakt). Dat is omdat u in dat geval waarschijnlijk niet reageert op dit geneesmiddel.
- Kalydeco 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 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 1 maand 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 2 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.

- **Antischimmeldgeneesmiddelen** (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 voedsel of drank die grapefruit bevat, omdat die 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.

Ivacaftor komt in de moedermelk terecht. 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

Leeftijd/gewicht	Ochtenddos	Avonddosis
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 verwijdt 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

Depressie

Klachten van een depressie zijn bijvoorbeeld een sombere stemming of een andere stemming dan normaal, angst, gevoelens van emotioneel ongemak.

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
- Verhoogde 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

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Schade aan de lever (leverletsel)
- Verhoogde meetwaarden van bilirubine (bloedonderzoek voor de lever)

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 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, 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 bevat 75 mg ivacaftor.

Kalydeco 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ivacaftor.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, hypromellose-acetaatsuccinaat, croscarmellosenatrium, natriumlaurilsulfaat (E487), colloïdaal watervrij siliciumdioxide en magnesiumstearaat.
- Tabletfilm 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 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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
Northern Ireland
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+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: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kalydeco 13,4 mg granulaat in sachet

Kalydeco 25 mg granulaat in sachet

Kalydeco 50 mg granulaat in sachet

Kalydeco 59,5 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:

- als monotherapie voor de behandeling van baby's en kinderen van 1 maand en ouder met cystische fibrose (CF) die 3 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*.
- in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor granulaat voor patiënten van 2 tot 6 jaar met CF die ten minste één mutatie in het *CFTR*-gen hebben die reageert op Kalydeco in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Als Kalydeco aan uw kind is voorgeschreven voor gebruik met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, lees dan de bijsluiter van dit laatste middel. Hierin staat belangrijke informatie over hoe u deze twee geneesmiddelen moet innemen.

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 (alleen of in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 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.
- Depressie (waaronder zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag) is gemeld bij patiënten terwijl ze Kalydeco gebruikten, vooral in een combinatie van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. De depressie startte doorgaans binnen de eerste drie maanden van de behandeling. Neem onmiddellijk contact op met een arts als u (of iemand die dit geneesmiddel gebruikt) een van de volgende klachten heeft: sombere of gewijzigde stemming, angst, gevoelens van emotioneel ongemak of gedachten om uzelf te verwonden of te doden. Dit kunnen tekenen zijn van een depressie.
- Neem contact op met de arts van uw kind wanneer uw kind nierproblemen heeft of die eerder heeft gehad.
- Gebruik Kalydeco niet als u twee klasse I-mutaties heeft (mutaties waarbij bekend is dat er geen CFTR-eiwit wordt aangemaakt). Dat is omdat u in dat geval waarschijnlijk niet reageert op dit geneesmiddel.
- 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 (alleen of in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) waargenomen bij sommige kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het kan zijn dat de arts van uw kind vóór en tijdens de behandeling een aantal oogonderzoeken uitvoert.
- Kalydeco mag alleen worden gebruikt als uw kind 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

Geef dit middel niet aan kinderen jonger dan 1 maand want het is niet bekend of ivacaftor veilig en werkzaam is bij deze kinderen.

Geef dit middel niet in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor aan kinderen jonger dan 2 jaar want het is niet bekend of deze combinatie veilig en werkzaam is bij hen.

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 uw kind voedsel of drank te geven die grapefruit bevat, omdat die 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.

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 adviseert om te stoppen met het gebruik ervan.

Doseringsaanbevelingen voor Kalydeco worden gegeven in tabel 1.

Tabel 1: Doseringadvies

Leeftijd/gewicht	Ochtenddos	Avonddosis
Kalydeco als monotherapie		
1 maand tot 2 maanden, ≥ 3 kg	Eén sachet Kalydeco van 13,4 mg granulaat	Geen avonddos
2 tot 4 maanden, ≥ 3 kg	Eén sachet Kalydeco van 13,4 mg granulaat	Eén sachet Kalydeco van 13,4 mg granulaat
4 tot 6 maanden, ≥ 5 kg	Eén sachet Kalydeco van 25 mg granulaat	Eén sachet Kalydeco van 25 mg granulaat
6 maanden en ouder, ≥ 5 kg tot < 7 kg	Eén sachet Kalydeco van 25 mg granulaat	Eén sachet Kalydeco van 25 mg granulaat
6 maanden en ouder, ≥ 7 kg tot < 14 kg	Eén sachet Kalydeco van 50 mg granulaat	Eén sachet Kalydeco van 50 mg granulaat
6 maanden en ouder, ≥ 14 kg tot < 25 kg	Eén sachet Kalydeco van 75 mg granulaat	Eén sachet Kalydeco van 75 mg granulaat
6 maanden en ouder, ≥ 25 kg	Raadpleeg de bijsluiter voor Kalydeco tabletten	
Kalydeco in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor		
2 jaar tot 6 jaar, 10 kg tot < 14 kg	Eén sachet ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/ elexacaftor 80 mg granulaat	Eén sachet Kalydeco van 59,5 mg granulaat
2 jaar tot 6 jaar, ≥ 14 kg	Eén sachet ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/ elexacaftor 100 mg granulaat	Eén sachet Kalydeco van 75 mg granulaat

Geef uw kind het ochtend- en avondgranulaat met ongeveer 12 uur ertussen.

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 verwijdt 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 1 maand tot 6 maanden:** het gebruik wordt niet aanbevolen.

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 en zijn ook gemeld bij patiënten die behandeld werden met Kalydeco alleen of in combinatie met 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

Depressie

Klachten van een depressie zijn bijvoorbeeld een sombere stemming of een andere stemming dan normaal, angst, gevoelens van emotioneel ongemak.

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 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
- Verhoogde 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

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Schade aan de lever (leverletsel)
- Verhoogde meetwaarden van bilirubine (bloedonderzoek voor de lever)

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?

De werkzame stof in dit middel is ivacaftor.

Kalydeco 13,4 mg granulaat in sachet:
Elk sachet bevat 13,4 mg ivacaftor.

Kalydeco 25 mg granulaat in sachet:
Elk sachet bevat 25 mg ivacaftor.

Kalydeco 50 mg granulaat in sachet:

Elk sachet bevat 50 mg ivacaftor.

Kalydeco 59,5 mg granulaat in sachet:

Elk sachet bevat 59,5 mg ivacaftor.

Kalydeco 75 mg granulaat in sachet:

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 13,4 mg granulaat in sachet is wit tot gebroken wit granulaat

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 59,5 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.

Kalydeco 13,4 mg granulaat in sachet, Kalydeco 25 mg granulaat in sachet, Kalydeco 50 mg granulaat in sachet en Kalydeco 75 mg granulaat in sachet:

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

Kalydeco 13,4 mg granulaat in sachet, Kalydeco 59,5 mg granulaat in sachet en Kalydeco 75 mg granulaat in sachet:

Verpakkingsgrootte van 28 sachets (bevat 4 individuele mapjes met 7 sachets per mapje)

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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
Northern Ireland
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+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: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.