

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 25 mg Granulat im Beutel
Kalydeco 50 mg Granulat im Beutel
Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kalydeco 25 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 25 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel enthält 36,6 mg Lactose-Monohydrat.

Kalydeco 50 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 50 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel enthält 73,2 mg Lactose-Monohydrat.

Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 75 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel enthält 109,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat im Beutel.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R* (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten

Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.1). Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Säuglinge ab 4 Monaten, Kleinkinder, Kinder, Jugendliche und Erwachsene sind nach dem Dosierungsschema in Tabelle 1 zu behandeln.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 4 Monaten

Alter	Körpergewicht	Einzeldosis	Tagesgesamtdosis
4 Monate bis weniger als 6 Monate	≥5 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg
6 Monate und älter	≥ 5 kg bis < 7 kg	25 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	50 mg
	≥ 7 kg bis < 14 kg	50 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	100 mg
	≥ 14 kg bis < 25 kg	75 mg Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit	150 mg
	≥ 25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Kalydeco Tabletten	

Versäumte Dosis

Wenn seit der versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen und dann die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter ab 6 Monaten ist die Ivacaftor-Dosis auf einen Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis < 7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis < 14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis < 25 kg) zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter ab 6 Monaten ist die Ivacaftor-Dosis die gleiche wie oben empfohlen, jedoch einmal täglich einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Aufgrund von Schwankungen bei der Reifung der Cytochrom (CYP)-Enzyme, die an der Metabolisierung von Ivacaftor beteiligt sind, wird eine gleichzeitige Behandlung mit Ivacaftor und mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren bei Patienten im Alter von 4 Monaten bis unter 6 Monaten nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen der Behandlung übersteigt die Risiken. In solchen Fällen beträgt die empfohlene Dosis einen Beutel mit 25 mg Granulat zweimal wöchentlich oder weniger häufig (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten ab 6 Monaten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ab 6 Monaten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von einem Beutel (25 mg Ivacaftor bei Patienten mit 5 kg bis < 7 kg; 50 mg Ivacaftor bei Patienten mit 7 kg bis < 14 kg; 75 mg Ivacaftor bei Patienten mit 14 kg bis < 25 kg) einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Ivacaftor bei Patienten ab 6 Monaten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung von Ivacaftor bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist als Anfangsdosis die oben empfohlene Dosis jeden zweiten Tag anzuwenden. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Aufgrund von Schwankungen bei der Reifung der Cytochrom (CYP)-Enzyme, die an der Metabolisierung von Ivacaftor beteiligt sind, wird eine Behandlung mit Ivacaftor bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion im Alter von 4 Monaten bis unter 6 Monaten nicht empfohlen, es sei denn der Nutzen der Behandlung übersteigt die Risiken. In solchen Fällen beträgt die empfohlene Dosis einen Beutel (Ivacaftor 25 mg) einmal täglich oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Kindern unter 4 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten unter 6 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vor. Zurzeit vorliegende Daten bei Patienten ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bei Patienten, die eine mit einer schwächer ausgeprägten Erkrankung einhergehende *R117H-7T*-Mutation aufweisen, sind weniger Belege für eine positive Wirkung von Ivacaftor aus Studie 6 verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Mäßige Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. Erhöhte Transaminasenwerte wurden bei manchen Patienten beobachtet, die Ivacaftor als Monotherapie erhielten. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen durch Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen. Bei signifikanten Anstiegen der Transaminasenwerte (z. B. bei Patienten mit ALT oder AST > 5-fach über dem oberen Normalwert (ULN) oder ALT oder AST > 3-fach über dem oberen Normalwert mit Bilirubin > 2-fach über dem ULN) ist die Behandlung abzusetzen und es sind engmaschige Laborwertkontrollen durchzuführen, bis sich die abnormalen Werte zurückgebildet haben. Nach Rückbildung der Transaminasenanstiege sind der Nutzen und die Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Für mit Ivacaftor behandelte Säuglinge im Alter von 4 bis unter 12 Monaten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Sicherheitsdaten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Patienten nach Organtransplantation

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor deutlich vermindert, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust von Ivacaftor führt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor erhöht. Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Für Säuglinge im Alter von 4 bis unter 12 Monaten, die mit Ivacaftor und mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren behandelt werden, liegen keine Sicherheitsdaten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

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

Lactosegehalt

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

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-gp und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Ivacaftor kein Substrat für P-gp ist.

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor

CYP3A-Induktoren

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

Eine Dosisanpassung von Ivacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen.

CYP3A-Inhibitoren

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

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

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

Wechselwirkungspotenzial von Ivacaftor mit Transportern

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ivacaftor kein Substrat von OATP1B1 oder OATP1B3 ist. Ivacaftor und seine Metaboliten sind *in vitro* Substrate von BCRP. Aufgrund seiner hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit für eine intakte Ausscheidung ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren zu einer Veränderung der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor und M1-IVA führt, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von M6-IVA wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind.

Ciprofloxacin

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

Arzneimittel, die von Ivacaftor beeinflusst werden

Die Gabe von Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von CYP2C9 und/oder P-gp und/oder CYP3A sind, erhöhen, wodurch deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen sich verstärken oder länger andauern können.

CYP2C9-Substrate

Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher wird eine Überwachung des International Normalised Ratio (INR) während der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin mit Ivacaftor empfohlen. Andere Arzneimittel, bei denen es zu einer höheren Bioverfügbarkeit kommen kann, sind Glimepirid und Glipizid; diese Arzneimittel sind mit Vorsicht anzuwenden.

Digoxin und andere P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin oder anderen P-gp-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index wie Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt.

CYP3A-Substrate

Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Midazolam um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Bei CYP3A-Substraten wie Midazolam, Alprazolam, Diazepam oder Triazolam ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn diese gleichzeitig mit Ivacaftor angewendet werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

Ivacaftor wurde zusammen mit einem oralen Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivum untersucht und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Daher ist bei oralen Kontrazeptiva keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Über die Wirkung von Ivacaftor auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Ivacaftor hatte eine Wirkung auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten ab 6 Jahren auftraten, sind Kopfschmerzen (23,9 %), oropharyngeale Schmerzen (22,0 %), Infektion der oberen Atemwege (22,0 %), verstopfte Nase (20,2 %), Bauchschmerzen (15,6 %), Nasopharyngitis (14,7 %), Diarrhoe (12,8 %), Schwindel (9,2 %), Hautausschlag (12,8 %) und Bakterien im Sputum (12,8 %). Transaminasenanstiege traten bei 12,8 % der mit Ivacaftor behandelten Patienten versus 11,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 2: Nebenwirkungen

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

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Raumforderungen in der Brust	Häufig
	Entzündung der Brustdrüse	Gelegentlich
	Gynäkomastie	Gelegentlich
	Affektion der Brustwarzen	Gelegentlich
	Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich
Untersuchungen	Bakterien im Sputum	Sehr häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Transaminasenanstiege

Während der 48-wöchigen placebokontrollierten Studien 1 und 2 bei Patienten ab 6 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von > 8 , > 5 oder > 3 x ULN bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 3,7 %, 3,7 % bzw. 8,3 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,0 %, 1,9 % bzw. 8,7 %. Zwei Patienten, je einer unter Placebo und Ivacaftor, setzten die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen, jeweils auf > 8 x ULN, dauerhaft ab. Bei keinem der mit Ivacaftor behandelten Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg auf > 3 x ULN zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf $> 1,5$ x ULN. Bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten bildeten sich die meisten Transaminasenanstiege auf bis zu 5 x ULN ohne Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. Bei den meisten Patienten mit Transaminasenanstiegen auf > 5 x ULN wurde die Ivacaftor-Gabe unterbrochen. In allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und anschließend wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In den placebokontrollierten Phase-3-Studien (bis zu 24 Wochen) mit Tezacaftor/Ivacaftor betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von > 8 , > 5 oder > 3 x ULN bei den mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten 0,2 %, 1,0 % und 3,4 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 0,4 %, 1,0 % und 3,4 %. Ein Patient (0,2 %) unter der Therapie und 2 Patienten (0,4 %) unter Placebo setzten die Behandlung wegen erhöhter Transaminasen dauerhaft ab. Keine der mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten zeigten Transaminasenwerte > 3 x ULN in Verbindung mit einem erhöhten Gesamtbilirubinwert von > 2 x ULN.

In der 24-wöchigen placebokontrollierten Phase-3-Studie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor betrug diese Anteile 1,5 %, 2,5 % und 7,9 % bei den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelten Patienten bzw. 1,0 %, 1,5 % und 5,5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Häufigkeit von unerwünschten Transaminasenanstiegen betrug bei den mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelten Patienten 10,9 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 4,0%.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten von Ivacaftor wurden bei 6 Patienten im Alter zwischen 4 Monaten und weniger als 6 Monaten, 11 Patienten im Alter zwischen 6 und weniger als 12 Monaten, 19 Patienten im Alter zwischen 12 und weniger als 24 Monaten, 34 Patienten im Alter zwischen 2 und weniger als 6 Jahren, 61 Patienten im Alter zwischen 6 und weniger als 12 Jahren und 94 Patienten im Alter zwischen 12 und weniger als 18 Jahren untersucht.

Das Sicherheitsprofil stimmt bei Kindern ab 4 Monaten im Allgemeinen überein und deckt sich auch mit dem von erwachsenen Patienten.

Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen (ALT oder AST), die in den Studien 2, 5 und 6 (Patienten von 6 Jahren bis unter 12 Jahren), in Studie 7 (Patienten von 2 Jahren bis unter 6 Jahren) sowie in Studie 8 (Patienten von 6 Monaten bis unter 24 Monaten) beobachtet wurden. Die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen war in den placebokontrollierten Studien für die Ivacaftor-Behandlung mit 15,0 % und für Placebo mit 14,6 % vergleichbar. Die maximalen

Leberfunktionswertanstiege waren bei Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen höher als bei älteren Patienten. Bei allen Patientengruppen kehrten die maximalen Leberfunktionswertanstiege nach einer Behandlungsunterbrechung wieder zum Ausgangsniveau zurück, und in fast allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und später wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Fälle mit positiver Rechallenge (Wiederauftreten des Transaminasenanstiegs nach Reexposition) wurden beobachtet. In Studie 7 wurde Ivacaftor bei einem Patienten dauerhaft abgesetzt. In Studie 8 zeigte in beiden Alterskohorten kein Patient einen Anstieg des Gesamtbilirubins oder setzte die Ivacaftor-Behandlung wegen erhöhter Transaminasenwerte ab (siehe Abschnitt 4.4 zur Behandlung erhöhter Transaminasen).

Tabelle 3: Transaminasenanstiege bei Patienten im Alter von 4 Monaten bis < 12 Jahren unter Ivacaftor als Monotherapie

	n	% Patienten mit > 3 x ULN	% Patienten mit >5x ULN	% Patienten mit > 8 x ULN
6 bis < 12 Jahre	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 bis < 6 Jahre	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 bis < 24 Monate	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
6 bis < 12 Monate	11	9,1 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
4 bis < 6 Monate	6	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0,0 % (0)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz

Avenue Galilée - Galileelaan 5/03 1210 BRÜSSEL	Postfach 97 1000 BRÜSSEL Madou
--	--------------------------------------

Website: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-Mail: crpv@chru-nancy.fr

oder

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-Mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link zum Formular: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Ivacaftor ist ein Potentiator des CFTR-Proteins, d. h. *in vitro* verbessert Ivacaftor den Chloridtransport durch Verstärkung der Kanalöffnungswahrscheinlichkeit (Gating) bei spezifizierten Gating-Mutationen (siehe Auflistung in Abschnitt 4.1) mit geringerer Kanalöffnungswahrscheinlichkeit im Vergleich zu normalem CFTR. Ivacaftor potenzierte außerdem die Kanalöffnungswahrscheinlichkeit von R117H-CFTR, welches sowohl eine geringe Kanalöffnungswahrscheinlichkeit (Gating) als auch eine verringerte Kanalstromamplitude (Leitfähigkeit) aufweist. Die *G970R*-Mutation verursacht einen Spleißdefekt, durch den an der Zelloberfläche wenig bis kein CFTR-Protein ausgebildet wird. Dies kann die Ergebnisse erklären, die in Studie 5 bei Patienten mit dieser Mutation beobachtet wurden (siehe Pharmakodynamische Wirkungen und Daten zur klinischen Wirksamkeit).

Die Reaktionen, die *in vitro* bei Patch-Clamp-Experimenten mit einem Messkanal an Membran-Patches von Nagetierzellen, die mutierte CFTR-Formen exprimieren, beobachtet wurden, entsprechen nicht unbedingt der pharmakodynamischen Reaktion *in vivo* (z. B. Schweißchloridkonzentration) oder dem klinischen Nutzen. Der genaue Mechanismus, der dazu führt, dass Ivacaftor die Gating-Aktivität von normalen und einigen mutierten CFTR-Formen in diesem System verstärkt, wurde jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

In Studie 6 bei CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen betrug der Behandlungsunterschied bei der mittleren Veränderung der Schweißchloridkonzentration nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zur Baseline -24 mmol/l (95 % KI: -28; -20). In Subgruppenanalysen nach Lebensalter betrug der Behandlungsunterschied -21,87 mmol/l (95 % KI: -26,46; -17,28) bei Patienten ab 18 Jahren und -27,63 mmol/l (95 % KI: -37,16; -18,10) bei Patienten im Alter von 6-11 Jahren. Zwei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden in diese Studie aufgenommen.

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

In Studie 8 bei CF-Patienten im Alter unter 24 Monaten betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 24 -65,1 mmol/l (95 % KI: -74,1; -56,0). Die Ergebnisse in den Alterskohorten 12 Monate bis weniger als 24 Monate, 6 Monate bis weniger als 12 Monate und 4 Monate bis weniger als 6 Monate stimmten überein.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

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

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

Primärer Wirksamkeitsendpunkt in beiden Studien war die mittlere absolute Änderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Behandlungswoche 24.

Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Änderung (95 % KI) des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 betrug 10,6 Prozentpunkte (8,6; 12,6) in Studie 1 und 12,5 Prozentpunkte (6,6; 18,3) in Studie 2. Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren relativen Änderung (95 % KI) des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 betrug 17,1 % (13,9; 20,2) in Studie 1 und 15,8 % (8,4; 23,2) in Studie 2. Die mittlere Änderung des FEV₁ (l) von Baseline bis Woche 24 betrug 0,37 l in der Ivacaftorgruppe und 0,01 l in der Placebogruppe in Studie 1 bzw. 0,30 l in der Ivacaftorgruppe und 0,07 l in der Placebogruppe in Studie 2. In beiden Studien waren die Verbesserungen des FEV₁ rasch (bis Tag 15) nachweisbar und blieben bis einschließlich Woche 48 aufrechterhalten.

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

Die Ergebnisse für die klinisch relevanten sekundären Endpunkte sind in Tabelle 4 gezeigt.

Tabelle 4: Wirkung von Ivacaftor auf weitere Wirksamkeitsendpunkte in den Studien 1 und 2

	Studie 1		Studie 2	
Endpunkt	Behandlungs- unterschied ^a (95 % KI)	p-Wert	Behandlungs- unterschied ^a (95 % KI)	p-Wert
Mittlere absolute Änderung des Scores (Punktzahl) der respiratorischen Domäne des Fragebogens CFQ-R^b gegenüber Baseline^c				
Bis Woche 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Bis Woche 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relatives Risiko für eine pulmonale Exazerbation				
Bis Woche 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Bis Woche 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Mittlere absolute Änderung des Körpergewichts (kg) gegenüber Baseline				
In Woche 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
In Woche 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Mittlere absolute Änderung des BMI (kg/m²) gegenüber Baseline				
In Woche 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
In Woche 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003

	Studie 1		Studie 2	
Endpunkt	Behandlungs- unterschied ^a (95 % KI)	p-Wert	Behandlungs- unterschied ^a (95 % KI)	p-Wert
Mittlere Änderung der Z-Scores gegenüber Baseline				
Gewicht nach Alter, Z-Score in Woche 48 ^c	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI für das Alter, Z-Score in Woche 48 ^c	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

KI: Konfidenzintervall; NA: nicht ausgewertet wegen geringer Inzidenz von Ereignissen

^a Behandlungsunterschied = Wirkung von Ivacaftor – Wirkung von Placebo

^b CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (revidierter Fragebogen zu zystischer Fibrose), ein krankheitsspezifischer, gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität bei CF.

^c Die Daten des CFQ-R für Erwachsene/Jugendliche und des CFQ-R für Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren aus Studie 1 wurden gepoolt ausgewertet. Die Daten von Studie 2 stammen aus dem CFQ-R für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren.

^d Hazard Ratio für die Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation

^e Bei Patienten unter 20 Jahren (CDC Growth Charts (Wachstumskurven))

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

Studie 5 war eine aus zwei Teilen bestehende randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie (Teil 1) der Phase 3 mit anschließender 16-wöchiger offener Verlängerungsstudie (Teil 2) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF ab dem Alter von 6 Jahren, die eine G970R- oder Nicht-G551D-Gating-Mutation im CFTR-Gen (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P oder G1349D) aufwiesen.

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

39 Patienten (mittleres Alter: 23 Jahre) mit einem Baseline- $FEV_1 \geq 40$ % des Sollwerts (mittleres FEV_1 in Prozent des Sollwerts 78 % [Bereich: 43 % bis 119 %]) wurden in die Studie aufgenommen. 62 % (24/39) davon waren Träger der F508del-CFTR-Mutation im zweiten Allel. Insgesamt setzten 36 Patienten die Behandlung in Teil 2 fort (18 pro Behandlungsabfolge).

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

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

pharmakodynamischen (Schweißchloridkonzentration) Reaktionen auf Ivacaftor nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 5: Wirkung von Ivacaftor auf die Wirksamkeitsvariablen der Gesamtpopulation und für spezifische *CFTR*-Mutationen

Absolute Veränderung des FEV ₁ in Prozent des Sollwerts	BMI (kg/m ²)	Score (Punkte) für die respiratorische Domäne des CFQ-R
bis zu Woche 8	in Woche 8	bis zu Woche 8
Alle Patienten (N=39) Ergebnisse dargestellt als mittlere (95 % KI) Veränderung gegenüber Baseline für Patienten unter Ivacaftor vs. Placebo-Behandlung:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
Nach Mutationstypen gruppierte Patienten (n) Ergebnisse dargestellt als Mittelwert (Minimum, Maximum) der Veränderung gegenüber Baseline für Patienten unter Ivacaftor-Behandlung in Woche 8*:		
Mutation (n)	Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration (mmol/l)	Absolute Veränderung des FEV ₁ in Prozent des Sollwerts (Prozentpunkte)
	in Woche 8	in Woche 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71; -54)	5 (-3; 13)

* Statistische Tests wurden auf Grund der geringfügigen Zahl individueller Mutationen nicht durchgeführt.

† Zeigt die Ergebnisse eines Patienten mit der *G551S*-Mutation mit Daten zum 8-Wochen-Zeitpunkt.

†† n=3 für die Analyse der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration.

Verursacht einen Spleißdefekt, durch den an der Zelloberfläche wenig bis kein *CFTR*-Protein ausgebildet wird.

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

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

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

Die mittlere absolute Änderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts (primärer Wirksamkeitsendpunkt) von Baseline bis Woche 16 betrug 1,5 Prozentpunkte in der Ivacaftorgruppe und -0,2 Prozentpunkte in

der Placebogruppe. Der geschätzte Behandlungsunterschied für Ivacaftor versus Placebo lag bei 1,7 Prozentpunkten (95 % KI: -0,6; 4,1); dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,15$).

Studie 4: offene Verlängerungsstudie

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

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

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der mittleren (\pm SD) absoluten Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts für beide Patientengruppen. Bei den Patienten in der Placebo/Ivacaftor-Gruppe ist das FEV₁ in Prozent des Sollwerts bei Baseline das von Studie 4, während der Baseline-Wert der Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe der von Studie 1 und 2 ist.

Tabelle 6: Wirkung von Ivacaftor auf das FEV₁ in Prozent des Sollwerts in Studie 4

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

* Die Behandlung erfolgte während der verblindeten kontrollierten 48-wöchigen Phase-3-Studie.

[†] Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert der früheren Studie nach 48 Wochen Placebo-Behandlung.

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

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

das Jahr umgerechnete Rate an Lungenexazerbationen 0,91 Ereignisse/Jahr von Tag 1 bis Woche 48 und 0,77 Ereignisse/Jahr von Woche 48 bis 96.

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

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

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

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

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

Für die sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden keine Behandlungsunterschiede zwischen Ivacaftor und Placebo in Bezug auf die absolute Veränderung des BMI im Vergleich zur Baseline nach 24 Wochen oder die Zeit bis zur ersten Lungenexazerbation beobachtet. Behandlungsunterschiede wurden festgestellt in Bezug auf die absolute Veränderung des Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R über 24 Wochen (der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo betrug 8,4 [95 % KI: 2,2; 14,6] Punkte) und in Bezug auf die mittlere Veränderung der Schweißchloridkonzentration im Vergleich zur Baseline (siehe Pharmakodynamische Wirkungen).

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

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

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

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

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

Studie 8: Studie an pädiatrischen CF-Patienten im Alter von unter 24 Monaten

Das pharmakokinetische Profil, die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter von 12 Monaten bis weniger als 24 Monaten wurden in einer abgeschlossenen Kohorte von Patienten in einer laufenden 24-wöchigen, offenen klinischen Studie der Phase 3 bei Patienten, die weniger als 24 Monate alt waren, (Studie 8) untersucht.

In Teil B von Studie 8 wurden 19 Patienten im Alter von 12 Monaten bis weniger als 24 Monaten (Durchschnittsalter 15,2 Monate zu Studienbeginn) aufgenommen, von denen 18 die 24-wöchige Behandlungsperiode abschlossen, sowie 11 Patienten im Alter von 6 Monaten bis weniger als 12 Monaten (mittleres Alter 9,0 Monate bei Baseline), wobei alle 11 die 24-wöchige Behandlungsperiode abschlossen, sowie 6 Patienten im Alter von 4 Monaten bis weniger als 6 Monaten (mittleres Alter 4,5 Monate bei Baseline), von denen alle 6 Patienten die 24-wöchige Behandlungsperiode abschlossen. Die Patienten erhielten 25 mg, 50 mg oder 75 mg Ivacaftor, entsprechend ihres Alters und Gewichts bei jedem Studienbesuch (siehe Abschnitt 4.2) Ivacaftor wurde alle 12 Stunden oral in Verbindung mit einer fetthaltigen Mahlzeit gegeben. Die Patienten setzten ihre verordneten Standard- CF-Therapien fort.

In Teil B von Studie 8 reichte der Zeitraum für die Bewertung des primären Endpunkts zur Sicherheit bis Woche 24 (siehe Abschnitt 4.8). Sekundäre Endpunkte waren die Bewertung der Pharmakokinetik und die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ab Baseline über 24 Behandlungswochen (siehe „Pharmakodynamische Wirkungen“). Tertiäre Endpunkte umfassten Wirksamkeitsmessungen wie z. B. die fäkale Elastase-1 und Wachstumsparameter.

Bei Patienten im Alter von 4 Monaten bis weniger als 24 Monaten, für die sowohl Ausgangswerte als auch Werte von Woche 24 zur Verfügung standen, sind die Z-Scores für das mittlere (SD) Körpergewicht nach Alter, die Körpergröße nach Alter und das Körpergewicht nach Körpergröße in Tabelle 7 angegeben.

Tabelle 7: Wirkung von Ivacaftor auf die Wachstumsparameter von Patienten von 4 Monaten bis weniger als 24 Monaten mit Ausgangswerten und Werten von Woche 24

Parameter	Anzahl Patienten	Baseline		Absolute Veränderung in Woche 24	
		Mittelwert (SD)	Median (min., max.)	Mittelwert (SD)	Median (min., max.)
Z-Score Körpergewicht nach	35	0,17 (0,85)	0,20 [-1,92; 1,79]	0,33 (0,53)	0,26 [-0,54; 1,63]

Parameter	Anzahl Patienten	Baseline		Absolute Veränderung in Woche 24	
		Mittelwert (SD)	Median (min., max.)	Mittelwert (SD)	Median (min., max.)
Alter					
Z-Score Körpergröße nach Alter	34	0,06 (1,03)	0,12 [-1,99; 2,79]	0,32 (0,92)	0,47 [-1,81; 3,38]
Z-Score Körpergewicht nach Körpergröße	34	0,24 (1,01)	0,26 [-1,72; 2,16]	0,24 (0,98)	0,29 [-2,04; 2,22]

Bei Patienten im Alter von 4 Monaten bis weniger als 24 Monaten, für die sowohl Ausgangswerte als auch Werte von Woche 24 zur Verfügung standen, hatten 18 Patienten zu Studienbeginn eine Pankreasinsuffizienz (definiert als Fäkale-Elastase-1-Werte $<200 \mu\text{g/g}$ Stuhl) mit mittleren (\pm SD) Fäkale-Elastase-1-Werten von $25,5 \mu\text{g/g}$ Stuhl (27,6) zu Studienbeginn und von $253,6 \mu\text{g/g}$ Stuhl (128,3) in Woche 24 (mittlere [\pm SD] absolute Veränderung $228,4 \mu\text{g/g}$ Stuhl [128,3]). Die Ergebnisse stimmten in den Alterskohorten mit 12 Monaten bis weniger als 24 Monaten, 6 Monaten bis weniger als 12 Monaten und 4 Monaten bis weniger als 6 Monaten überein.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Resorption

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

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

Verteilung

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

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

Biotransformation

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

Die Wirkung des heterozygoten CYP3A4*22-Genotyps auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor entspricht der Wirkung der gleichzeitigen Anwendung eines schwachen CYP3A4-Inhibitors, welche klinisch nicht relevant ist. Eine Dosisanpassung von Ivacaftor wird nicht für erforderlich gehalten. Es wird erwartet, dass die Wirkung bei Patienten mit dem homozygoten CYP3A4*22-Genotyp stärker ist. Es liegen jedoch keine Daten für solche Patienten vor.

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Ivacaftor wiesen erwachsene Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) im Vergleich zu anhand demographischer Angaben zugeordneten gesunden Probanden eine ähnliche Ivacaftor- C_{max} (Mittelwert [\pm SD] von 735 [331] ng/ml), jedoch einen ungefähr zweifachen Anstieg der Ivacaftor- $AUC_{0-\infty}$ (Mittelwert [\pm SD] von 16.800 [6.140] ng*h/ml) auf. Simulationen für die Vorhersage der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor im Steady-State zeigten, dass die Reduktion der Dosis von 150 mg alle 12 Stunden auf 150 mg einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu vergleichbaren C_{min} -Werten im Steady-State führen würde, wie man sie mit einer Dosis von 150 mg alle 12 Stunden bei Erwachsenen ohne eingeschränkte Leberfunktion erreicht. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion eine Anpassung der Kalydeco als Monotherapie empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Zu den Auswirkungen einer stark eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor wurden keine Studien durchgeführt. Die Höhe des Expositionsanstiegs bei diesen Patienten ist unbekannt, aber es ist davon auszugehen, dass die Exposition höher sein dürfte als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Die Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird deshalb nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisanpassung nicht als notwendig erachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Pharmakokinetische Studien mit Ivacaftor wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht durchgeführt. In einer humanpharmakokinetischen Studie fand sich eine minimale Elimination von Ivacaftor und seinen Metaboliten mit dem Urin (lediglich 6,6 % der Gesamtradioaktivität wurden im Urin wiedergefunden). Die Ausscheidung von Ivacaftor als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin war vernachlässigbar (weniger als 0,01 % nach oraler Einmalgabe von 500 mg).

Für Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion werden keine Dosisanpassungen empfohlen. Allerdings wird bei der Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ethnie

Die Ethnie hatte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor, wie eine populationspharmakokinetische Analyse von weißhäutigen (n=379) und nicht weißhäutigen (n=29) Patienten zeigte.

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Parameter von Ivacaftor sind bei Männern und Frauen vergleichbar.

Ältere Patienten

Die klinischen Studien mit Ivacaftor als Monotherapie schlossen keine ausreichende Zahl von Patienten ab 65 Jahren ein, um feststellen zu können, ob die pharmakokinetischen Parameter denen von jüngeren Erwachsenen ähnlich sind oder nicht.

Kinder und Jugendliche

Die auf Grundlage der in Studien der Phase 2 und 3 beobachteten Ivacaftor-Spiegel prognostizierte und mithilfe einer Populations-PK-Analyse bestimmte Exposition gegenüber Ivacaftor ist in Tabelle 8 nach Altersgruppen aufgelistet.

Tabelle 8: Mittlere (\pm SD) Exposition gegenüber Ivacaftor nach Altersgruppe

Altersgruppe	Dosis	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng*h/ml)
zwischen 4 und weniger als 6 Monaten (>5 kg)	25 mg alle 12 Std	371 (183)	6480 (2520)
zwischen 6 und weniger als 12 Monaten (5 kg bis < 7 kg)*	25 mg alle 12 Std.	336	5410
zwischen 6 und weniger als 12 Monaten (7 kg bis < 14 kg)	50 mg alle 12 Std.	508 (252)	9140 (4200)
zwischen 12 und weniger als 24 Monaten (7 kg bis < 14 kg)	50 mg alle 12 Std.	440 (212)	9050 (3050)
zwischen 12 und weniger als 24 Monaten (\geq 14 kg bis < 25 kg)	75 mg alle 12 Std.	451 (125)	9600 (1800)
2- bis 5-Jährige (< 14 kg)	50 mg alle 12 Std.	577 (317)	10500 (4260)
2- bis 5-Jährige (\geq 14 kg bis < 25 kg)	75 mg alle 12 Std.	629 (296)	11300 (3820)
6- bis 11-Jährige [†] (\geq 14 kg bis < 25 kg)	75 mg alle 12 Std.	641 (329)	10760 (4470)
6- bis 11-Jährige [†] (\geq 25 kg)	150 mg alle 12 Std.	958 (546)	15300 (7340)
12- bis 17-Jährige	150 mg alle 12 Std.	564 (242)	9240 (3420)
Erwachsene (\geq 18-Jährige)	150 mg alle 12 Std.	701 (317)	10700 (4100)

* Die Werte basieren auf den Daten eines einzelnen Patienten; die Standardabweichung ist nicht angegeben.

[†] Die Expositionsdaten von 6- bis 11-Jährigen sind Schätzwerte auf der Grundlage von Simulationen des populationspharmakokinetischen Modells unter Verwendung von Daten, die für diese Altersgruppe gewonnen wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Schwangerschaft und Fertilität

Ivacaftor war mit geringfügigen Abnahmen der Samenbläschengewichte, einer Abnahme des Gesamtfertilitätsindex und der Anzahl der Trächtigkeiten bei weiblichen Tieren, die mit behandelten männlichen Tieren gepaart wurden, sowie mit einer signifikanten Abnahme der Zahl von Corpora lutea und Implantationsstellen mit einer daraus resultierenden Abnahme der durchschnittlichen Wurfgröße und der durchschnittlichen Zahl lebensfähiger Embryonen pro Wurf bei den behandelten weiblichen Tieren verbunden. Der NOAEL (*no observed adverse effect level*) für die Fertilitätsergebnisse liegt bei einer Expositionshöhe von ungefähr dem 4-Fachen der systemischen Exposition von Ivacaftor und seinen Metaboliten bei Erwachsenen nach Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie in der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (MRHD, *maximum recommended human dose*). Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde ein Übertritt von Ivacaftor in die Plazenta beobachtet.

Peri- und postnatale Entwicklung

Ivacaftor senkte die Überlebens- und Laktationsindizes und führte zu einer Abnahme der Körpergewichte der Jungtiere. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungtiere liegt bei

einer Expositionshöhe von etwa dem 3-Fachen der systemischen Exposition von Ivacaftor und seinen Metaboliten nach Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie bei Erwachsenen in der MRHD.

Studien an juvenilen Tieren

Bei juvenilen Ratten mit Exposition gegenüber Ivacaftor ab dem 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt, die das 0,22-Fache der MRHD betrug, basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Metaboliten bei Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde weder bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Trächtigkeitstag mit Ivacaftor behandelt worden waren, noch bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer Ivacaftor-Exposition unterlagen, noch bei 7 Wochen alten Ratten und auch nicht bei 3,5 bis 5 Monate alten Hundewelpen, die mit Ivacaftor behandelt wurden, beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Hypromelloseacetatsuccinat
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Mannitol (Ph.Eur.)
Sucralose
Natriumdodecylsulfat (E487)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die Mischung ist nach dem Mischen nachweislich 1 Stunde stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juli 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

04.2021

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