

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 75 mg Filmtabletten
Kalydeco 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kalydeco 75 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 75 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 83,6 mg Lactose-Monohydrat.

Kalydeco 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 167,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Kalydeco 75 mg Filmtabletten

Hellblaue ovale Filmtabletten, auf der einen Seite mit dem Aufdruck „V 75“ in schwarzer Tinte und auf der anderen Seite unbedruckt (12,7 mm x 6,8 mm in abgewandelter Tablettenform).

Kalydeco 150 mg Filmtabletten

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco-Tabletten werden angewendet:

- als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R* (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine der folgenden Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*,

D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen haben (siehe Abschnitt 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 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

Die Dosierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren sollte entsprechend den Angaben in Tabelle 1 erfolgen.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen

	Morgens	Abends
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis <12 Jahre, <30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg	Eine Tablette Ivacaftor 75 mg
6 Jahre bis <12 Jahre, ≥30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination with Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg

Die Morgen- und Abenddosis ist im Abstand von etwa 12 Stunden mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen (siehe Art der Anwendung).

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.

Patienten, die Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erhalten, ist zu raten, nicht mehr als eine Dosis eines der beiden Arzneimittel gleichzeitig einzunehmen.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 2 zu den Dosierungsempfehlungen). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen Keine Abenddosis
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis

	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung) sind nur sehr wenige Daten verfügbar. Eine Dosisanpassung speziell für diese Patientengruppe ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung bei Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg einmal täglich reduziert werden.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg jeden zweiten Tag oder weniger häufig reduziert werden.

Bei Anwendung als Abenddosis im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sind die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 3 zu beachten.

Tabelle 3: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Ivacaftor 150 mg am Morgen jedes zweiten Tages oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis <12 Jahre, <30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis
6 Jahre bis <12 Jahre, ≥30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Die Anwendung wird nicht empfohlen. Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg und einer Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg an alternierenden Tagen. Keine Abenddosis	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Kindern unter 4 Monaten als Monotherapie, in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern unter 6 Jahren oder in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Kindern unter 12 Jahren 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.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerkleinert oder zerbrochen werden, denn es liegen derzeit keine klinischen Daten vor, die andere Arten der Anwendung unterstützen.

Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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

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

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

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).

Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor sollte Patienten mit CF, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine zweite *CFTR*-Mutation aufweisen, die nicht in Abschnitt 4.1 genannt ist, nicht gegeben werden.

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 und im Rahmen von Kombinationsbehandlungen mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 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 als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt werden (siehe Tabelle 3 und Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird die Anwendung von Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nicht empfohlen. Die Behandlung ist nur dann in Erwägung zu ziehen, wenn ein klarer medizinischer Bedarf besteht und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 3 und Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten nach Organtransplantation wurde Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen. Hinweise zu Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5.

Hautausschläge

Die Inzidenz von Hautausschlägen unter Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor war bei Frauen höher als bei Männern, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hormonelle Kontrazeptiva eine Rolle beim Auftreten von Hautausschlägen spielen. Bei Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden und einen Hautausschlag entwickeln, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und der hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen des Hautausschlags sollte geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ohne hormonelle Kontrazeptiva angemessen ist. Wenn der Hautausschlag nicht zurückkehrt, kann auch die Wiederaufnahme der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor deutlich vermindert und es wird eine Abnahme der Bioverfügbarkeit von Elexacaftor und Tezacaftor erwartet, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 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, Tezacaftor und Elexacaftor erhöht. Die Dosis von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) muss angepasst werden, wenn es gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 2 und Abschnitte 4.2 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor und Ivacaftor enthaltenden Behandlungsregimen 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 als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3).

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 (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 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 (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 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 (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) empfohlen (siehe Tabelle 2 und 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 (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) empfohlen (siehe Tabelle 2 und 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 (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 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 (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 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 (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) empfohlen. Andere Arzneimittel, bei denen es zu einer höheren Bioverfügbarkeit kommen kann, sind Glimperid 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 (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 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

(als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) angewendet werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) 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 unter Ivacaftor 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 4 zeigt die Nebenwirkungen, die unter einer Ivacaftor-Monotherapie im Rahmen von (placebokontrollierten und nicht kontrollierten) klinischen Studien mit einer Ivacaftor-Expositionsdauer zwischen 16 Wochen und 144 Wochen auftraten. Weitere Nebenwirkungen, die unter Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor und/oder in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beobachtet wurden, sind auch in Tabelle 4 aufgeführt. 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 4: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig
	Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Influenza †	Häufig
	Rhinitis	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie †	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
	Abnormale Atmung †	Häufig
	Rhinorrhoe †	Häufig
	Verstopfte Nasennebenhöhlen	Häufig
	Rachenrötung	Häufig
Giemen/Keuchatmung †	Gelegentlich	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Sehr häufig
	Diarrhoe	Sehr häufig
	Oberbauchschmerzen †	Häufig
	Blähungen †	Häufig
	Übelkeit *	Häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstiege	Sehr häufig
	Alaninaminotransferase erhöht †	Häufig
	Aspartataminotransferase erhöht †	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Sehr häufig
	Akne †	Häufig
	Pruritus †	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Raumforderungen in der Brust	Häufig
	Entzündung der Brustdrüse	Gelegentlich
	Gynäkomastie	Gelegentlich
	Affektion der Brustwarzen	Gelegentlich
	Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich
Untersuchungen	Bakterien im Sputum	Sehr häufig
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht †	Häufig
	Erhöhter Blutdruck †	Gelegentlich

* Nebenwirkung und Häufigkeit wurden in klinischen Studien mit Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor berichtet.

† Nebenwirkung und Häufigkeit wurden in klinischen Studien mit Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Transaminasenanstiege

Während der 48-wöchigen placebokontrollierten Studien 1 und 2 mit Ivacaftor als Monotherapie 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 zwei 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%.

Hautausschläge

Hautausschläge, die im Allgemeinen leicht bis mittelschwer waren, wurden unter Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beobachtet und traten bei behandelten weiblichen Patienten häufiger auf (16,3 %), insbesondere bei denjenigen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen (20,5 %). Siehe Abschnitt 4.4.

Kreatinphosphokinaseanstieg

Die bei Patienten unter einer Behandlung mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beobachteten Kreatinphosphokinaseanstiege waren im Allgemeinen vorübergehend und asymptomatisch. Dies führte nicht zum Absetzen der Behandlung.

Blutdruckanstieg

Bei Patienten, die im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor mit Ivacaftor behandelt wurden, war ein Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 3,5 mmHg bzw. 1,9 mmHg zu beobachten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten der Ivacaftor-Monotherapie 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 von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung) stimmt bei Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen überein und deckt sich auch mit dem von erwachsenen Patienten.

Tabelle 5 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 5: 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 anzuzeigen:

Deutschland

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

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

Ivacaftor als Monotherapie

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.

Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor

Bei Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation waren, betrug der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 -10,1 mmol/l (95% KI: -11,4; -8,8).

Bei Patienten, die heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine zweite, mit einer CFTR-Restaktivität assoziierte Mutation waren, betrug der Behandlungsunterschied bei der mittleren absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 -9,5 mmol/l (95% KI: -11,7; -7,3) zwischen Tezacaftor/Ivacaftor und Placebo sowie -4,5 mmol/l (95% KI: -6,7; -2,3) zwischen Ivacaftor und Placebo.

Bei Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die homozygot oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine zweite Mutation mit *CFTR*-Restaktivität waren, betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert innerhalb der Gruppe in Woche 8: -12,3 mmol/l (95 %-KI: -15,3; -9,3) in der Tezacaftor/Ivacaftor-Gruppe.

Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Bei Patienten mit einer *F508del*-Mutation auf einem Allel und einer Mutation auf dem zweiten Allel, für die entweder keine Produktion eines CFTR-Proteins vorhergesagt wird oder die zu einem CFTR-Protein führt, das kein Chlorid transportiert und *in vitro* nicht auf Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor anspricht, betrug der Behandlungsunterschied unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert bis Woche 24 -41,8 mmol/l (95 %-KI: -44,4; -39,3).

Bei Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind, betrug der Behandlungsunterschied unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert in Woche 4 -45,1 mmol/l (95 %-KI: -50,1; -40,1).

Bei Patienten, die heterozygot für die *F508del*-Mutation waren und eine Mutation auf dem zweiten Allel hatten, die zu einem Gating Defekt führt oder mit CFTR-Restaktivität assoziiert ist, betrug der Behandlungsunterschied unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur Kontrollgruppe (Ivacaftor-Monotherapie-Gruppe plus Tezacaftor/Ivacaftor-Gruppe) bei der mittleren absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 -23,1 mmol/l (95 % KI: -26,1; -20,1).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kalydeco als Monotherapie

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 FEV₁ ≥ 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 FEV₁ in Prozent des Sollwerts 63,6 % (Bereich: 31,6 % bis 98,2 %) und das mittlere Alter 26 Jahre (Bereich: 12 bis 53 Jahre).

In Studie 2 wurden 52 Patienten, die beim Screening 6 bis 11 Jahre alt waren, untersucht; das mittlere (±SD) Körpergewicht betrug 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8 %) Patienten hatten die *F508del*-Mutation im zweiten Allel. Bei Baseline betrug das mittlere FEV₁ 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 FEV₁ 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 6 gezeigt.

Tabelle 6: Wirkung von Ivacaftor auf weitere Wirksamkeitsendpunkte in den Studien 1 und 2

Endpunkt	Studie 1		Studie 2	
	Behandlungsunterschied ^a (95 % KI)	p-Wert	Behandlungsunterschied ^a (95 % KI)	p-Wert
Mittlere absolute Änderung des Scores (Punktzahl) der respiratorischen Domäne des Fragebogens CFQ-R^b gegenüber Baseline^c				
Bis Woche 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4; 13,5)	0,1092
Bis Woche 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relatives Risiko für eine pulmonale Exazerbation				
Bis Woche 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Bis Woche 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Mittlere absolute Änderung des Körpergewichts (kg) gegenüber Baseline				
In Woche 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
In Woche 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Mittlere absolute Änderung des BMI (kg/m²) gegenüber Baseline				
In Woche 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
In Woche 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Mittlere Änderung der Z-Scores gegenüber Baseline				
Gewicht nach Alter, Z-Score in Woche 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI für das Alter, Z-Score in Woche 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

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

^a Behandlungsunterschied = Wirkung von Ivacaftor – Wirkung von Placebo

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

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

^d Hazard Ratio für die Zeit bis 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 7 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 7: 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 8 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 8: 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 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

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

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

Ein Vergleich der mittleren (\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 in Bezug auf die Zeit bis zur ersten Lungenexazerbation beobachtet. Behandlungsunterschiede wurden in Bezug auf die absolute Veränderung des Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R bis einschließlich Woche 24 festgestellt (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).

Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF ab 12 Jahren wurde in zwei klinischen Studien untersucht: in einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 504 Patienten, die für die *F508del*-Mutation homozygot waren, und in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und Ivacaftor-kontrollierten Crossover-Studie mit 2 Behandlungsperioden, 3 Behandlungen und 8 Wochen Dauer mit 244 Patienten, die für die *F508del*-Mutation und eine zweite, mit *CFTR*-Restaktivität assoziierte Mutation heterozygot waren. Die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der Kombinationsbehandlung bei beiden Patientenpopulationen wurde auch in einer 96-wöchigen unverblindeten langfristigen Rollover-Verlängerungsstudie untersucht. Weitere Daten sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Tezacaftor/Ivacaftor zu entnehmen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren wurde in drei randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studien nachgewiesen. Eine davon war placebokontrolliert (die Patienten waren heterozygot für die *F508del*-Mutation und hatten eine Minimalfunktionsmutation auf dem zweiten Allel, n = 403) und zwei waren aktiv-kontrolliert (die Patienten waren homozygot für die *F508del*-Mutation, n = 107, oder heterozygot für die *F508del*-Mutation mit einer Gating-Mutation oder einer mit *CFTR*-Restaktivität assoziierten Mutation auf dem zweiten Allel, n=258). Die Dauer

der Studien betrug 24, 4 bzw. 8 Wochen. Die Patienten aus allen Studien konnten an 96-wöchigen, unverblindeten Rollover-Studien teilnehmen. Weitere Daten sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zu entnehmen.

Kinder und Jugendliche

Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittleres Alter 8,6 Jahre) wurde in einer 8-wöchigen, doppelblinden, klinischen Prüfung der Phase 3 an 67 Patienten untersucht, die im Verhältnis 4:1 entweder auf Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder auf eine verblindete Gruppe randomisiert wurden. 42 Patienten waren homozygot für die *F508del*-Mutation (F/F) und 12 waren heterozygot für *F508del*-Mutation und eine zweite Mutation, die mit einer CFTR-Restaktivität verbunden war (F/RF). Für zusätzliche Informationen wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Tezacaftor/Ivacaftor verwiesen.

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) ng*h/ml bzw. bei 768 (233) ng/ml. Bei Gabe alle 12 Stunden wurden die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ivacaftor innerhalb von 3 bis 5 Tagen erreicht, mit einem Kumulationsquotienten von 2,2 bis 2,9.

Resorption

Nach oraler Mehrfachgabe von Ivacaftor nahm die Ivacaftor-Exposition 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. Die AUC zeigte bei kombinierter Anwendung mit Tezacaftor und Elexacaftor einen ähnlichen Anstieg (um etwa das 3-Fache bzw. das 2,5- bis 4-Fache). Daher ist Ivacaftor als Monotherapie oder in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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-∞} 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 Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden über 7 Tage an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert (\pm SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen 353 l (122 l).

Biotransformation

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

Die Wirkung des heterozygoten CYP3A4*22-Genotyps auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor entspricht der Wirkung der gleichzeitigen Anwendung eines schwachen CYP3A4-Inhibitors, welche klinisch nicht relevant ist. Eine Dosisanpassung von Ivacaftor, Tezacaftor, und Elexacaftor 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.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) zeigte sich nach Mehrfachgabe von Tezacaftor und Ivacaftor oder von Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor über 10 Tage ein Anstieg der Ivacaftor- AUC um etwa 50 %.

Zu den Auswirkungen einer stark eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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.

Hinweise zur richtigen Dosierung und Dosisanpassung siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.2.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Pharmakokinetische Studien mit Ivacaftor wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion weder als Monotherapie noch als Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor durchgeführt. In einer humanpharmakokinetischen Studie mit Ivacaftor-Monotherapie 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 als Monotherapie oder als Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 weißhütigen (n=379) und nicht weißhütigen (n=29) Patienten zeigte.

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Parameter von Ivacaftor, sowohl als Monotherapie als auch als Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sind bei Männern und Frauen vergleichbar.

Ältere Patienten

Die klinischen Studien mit Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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.

Die pharmakokinetischen Parameter von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor bei älteren Patienten (65 - 72 Jahre) sind vergleichbar mit denen jüngerer Patienten.

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 9 nach Altersgruppen aufgelistet.

Tabelle 9: Mittlere (\pm SD) Exposition gegenüber Ivacaftor nach Altersgruppe

Altersgruppe	Dosis	$C_{\min, ss}$ (ng/ml)	$AUC_{\tau, ss}$ (ng*h/ml)
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.

Die Exposition gegenüber Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor und mit Tezacaftor/Elexacaftor ist in Tabelle 10 zusammengestellt.

Tabelle 10: Mittlere (\pm SD) Exposition gegenüber Ivacaftor bei Anwendung in Kombination nach Altersgruppen

Altersgruppe	Dosis	Mittelwert (SD) der Ivacaftor $AUC_{0-12h, SS}$ (ng*h/ml)
Kinder (6 Jahre bis unter 12 Jahre; <30 kg) n = 71	Tezacaftor 50 mg tgl./ Ivacaftor 75 mg alle 12 Std.	7100 (1950)
Kinder (6 Jahre bis unter 12 Jahre; \geq 30 kg)* n = 51	Tezacaftor 100 mg tgl./ Ivacaftor 150 mg alle 12 Std.	11800 (3890)
Jugendliche (12 bis unter 18 Jahre) n = 97	Tezacaftor 100 mg tgl./ Ivacaftor 150 mg alle 12 Std.	11400 (5500)
Erwachsene (18 Jahre und älter) n = 389		11400 (4140)
Jugendliche (12 bis unter 18 Jahre) n = 69	Elexacaftor 200 mg tgl./ Tezacaftor 100 mg tgl./ Ivacaftor 150 mg alle 12 Std.	10600 (3350)
Erwachsene (18 Jahre und älter) n = 186		12100 (4170)

*Die Expositionen im Gewichtsbereich \geq 30 kg bis <40 kg sind Vorhersagen auf der Grundlage des populationspharmakokinetischen Modells.

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

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)

Macrogol 3350
Talkum
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)
Carnaubawachs

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol (E1520)
Konzentrierte Ammoniak-Lösung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Kalydeco 75 mg Filmtabletten

Die folgenden Packungsgrößen stehen zur Verfügung:

- Blisterkartenpackung mit 28 Filmtabletten

Kalydeco 150 mg Filmtabletten

Die folgenden Packungsgrößen stehen zur Verfügung:

- Blisterkartenpackung mit 28 Filmtabletten
- Blisterpackung mit 56 Filmtabletten
- Flasche mit 56 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

April 2021

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