

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ivacaftor EG 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ivacaftor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Lichtblauwe, capsulevormige filmomhulde tabletten, met indruk "150" aan één kant en glad aan de andere kant, met afmetingen 16,5 x 8,4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ivacaftor EG is geïndiceerd:

- als monotherapie voor de behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar die 25 kg of meer wegen met cystische fibrose (CF) met een mutatie *R117H* in *CFTR* of één van de volgende gating-mutaties (klasse III) in het gen voor de "cystic fibrosis transmembrane conductance regulator" (CF transmembranaire geleidingsregulator) (*CFTR*): *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* of *S549R* (zie rubrieken 4.4 en 5.1).
- in een gecombineerd behandelingschema met tezacaftor/ivacaftor tabletten voor de behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar met cystische fibrose (CF) die homozygoot zijn voor de mutatie *F508del* of heterozygoot voor *F508del* samen met één van de volgende mutaties in het *CFTR*-gen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A*→G, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G*→A, *3272-26A*→G, en *3849+10kbC*→T.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ivacaftor EG mag alleen voorgeschreven worden door artsen met ervaring in de behandeling van cystische fibrose. Als het genotype van de patiënt onbekend is, moet er een accurate en gevalideerde genotypering worden verricht voordat u begint met de behandeling om de aanwezigheid te bevestigen van een geïndiceerde mutatie in het *CFTR*-gen (zie rubriek 4.1). De fase van de poly-T-variant geïdentificeerd met de mutatie *R117H* moet bepaald worden in overeenstemming met de lokale klinische aanbevelingen.

Dosering

Volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar moeten doseringen krijgen zoals aangegeven in tabel 1.

Tabel 1: Doseringaanbevelingen

| Leeftijd/gewicht | Ochtend dosis | Avond dosis |
|--|---|------------------------------------|
| Ivacaftor EG als monotherapie | | |
| 6 jaar en ouder, ≥ 25 kg | Eén tablet van Ivacaftor EG 150 mg | Eén tablet van Ivacaftor EG 150 mg |
| Ivacaftor EG in combinatie met tezacaftor/ivacaftor | | |
| 6 jaar tot 12 jaar, < 30 kg | Eén tablet van tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg | Eén tablet van Ivacaftor 75 mg* |
| 6 jaar tot 12 jaar, ≥ 30 kg | Eén tablet van tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg | Eén tablet van Ivacaftor EG 150 mg |
| 12 jaar en ouder | Eén tablet van tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg | Eén tablet van Ivacaftor EG 150 mg |

*Ivacaftor EG is alleen verkrijgbaar in tabletten van 150 mg. Het is dus niet mogelijk om Ivacaftor EG toe te dienen aan pediatrische patiënten die minder dan een volledige dosis van 150 mg nodig hebben. In deze gevallen moeten andere ivacaftor-producten worden gebruikt die wel een dergelijke optie bieden.

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

Gemiste doses

Als er 6 uur of minder verlopen zijn na de gemiste ochtend- of avonddosis, moet de patiënt het advies krijgen deze zo snel mogelijk in te nemen en dan de volgende dosis op het voorziene moment. Als er meer dan 6 uur verlopen zijn na de gebruikelijke inname, moet de patiënt het advies krijgen te wachten tot het volgende voorziene moment.

Patiënten die Ivacaftor EG krijgen in een combinatieschema moeten het advies krijgen om niet meer dan één dosis van elk geneesmiddel op hetzelfde moment in te nemen.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers

Tijdens gelijktijdige toediening met matige of sterke remmers van CYP3A moet de ivacaftor dosis aangepast worden zoals beschreven in Tabel 2. De toedieningsintervallen moeten aangepast worden volgens de klinische respons en de verdraagbaarheid (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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

| Leeftijd/gewicht | Matige CYP3A-remmers | Sterke CYP3A-remmers |
|---|--|--|
| Ivacaftor als monotherapie | | |
| vanaf 6 jaar, ≥ 25 kg | Eén tablet van 150 mg ivacaftor eenmaal daags, 's morgens. Geen avonddosis van ivacaftor. | Eén tablet van 150 mg ivacaftor 's morgens, twee keer per week, met een tussenpoos van 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis van ivacaftor. |
| Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor | | |
| 6 tot < 12 jaar, < 30 kg | Elke dag afwisselen: - één tablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg op de eerste dag, 's morgens - één tablet ivacaftor 75 mg op de volgende dag* Geen avonddosis van ivacaftor. | Eén tablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg, twee keer per week, met een tussenpoos van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis van ivacaftor. |
| 6 tot < 12 jaar, ≥ 30 kg | Elke dag afwisselen: - één tablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg op de eerste dag, 's morgens - één tablet ivacaftor 150 mg op de volgende dag, 's morgens | Eén tablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg 's morgens, twee keer per week, met een tussenpoos van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis van ivacaftor. |

| | | |
|---------------|--|--|
| | Geen avonddosis van ivacaftor. | |
| vanaf 12 jaar | Elke dag afwisselen: - één tablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg op de eerste dag, 's morgens - één tablet ivacaftor 150 mg op de volgende dag, 's morgens Geen avonddosis van ivacaftor. | Eén tablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg 's morgens, twee keer per week, met een tussenpoos van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis van ivacaftor. |

*Ivacaftor EG is alleen verkrijgbaar in tabletten van 150 mg. Het is dus niet mogelijk om Ivacaftor EG toe te dienen aan pediatrische patiënten die minder dan een volledige dosis van 150 mg nodig hebben. In deze gevallen moeten andere ivacaftor-producten worden gebruikt die wel een dergelijke optie bieden.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar voor oudere patiënten behandeld met ivacaftor (toegediend als monotherapie of in een combinatieschema). Er is geen specifieke dosisaanpassing voor deze patiëntenpopulatie vereist (zie rubriek 5.2).

Nieraandoeningen

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring lager dan of gelijk aan 30 ml/min) of terminale nieraandoening (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leveraandoeningen

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A).

Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B) of ernstig leverfalen (Child-Pugh klasse C) moet de ivacaftor dosis aangepast worden zoals aangegeven in Tabel 3 (zie rubrieken 4.4, 4.8, en 5.2).

Tabel 3: Doseringsaanbevelingen voor patiënten met matig of ernstig leverfalen

| Leeftijd/gewicht | Matig (Child-Pugh klasse B) | Ernstig (Child-Pugh klasse C) |
|---|--|--|
| Ivacaftor als monotherapie | | |
| vanaf 6 jaar, ≥ 25 kg | Eén tablet 150 mg ivacaftor eenmaal daags, 's morgens. Geen ivacaftor avonddosis. | Het gebruik is niet aanbevolen, tenzij verwacht wordt dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als het toch wordt gebruikt, één tablet ivacaftor 150 mg 's morgens om de andere dag of minder vaak volgens de klinische respons en verdraagbaarheid. Geen ivacaftor avonddosis. |
| Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor | | |
| 6 tot < 12 jaar, < 30 kg | Eén tablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg eenmaal daags, 's morgens. Geen avonddosis van ivacaftor. | Het gebruik is niet aanbevolen , tenzij verwacht wordt dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als het toch wordt gebruikt, één tablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg eenmaal daags, 's morgens, of minder vaak, volgens de klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis van ivacaftor. |
| 6 tot < | Eén tablet tezacaftor 100 | Het gebruik is niet aanbevolen , tenzij verwacht wordt |

| Leeftijd/gewicht | Matig (Child-Pugh klasse B) | Ernstig (Child-Pugh klasse C) |
|---------------------|--|--|
| 12 jaar, ≥ 30 kg | mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags, 's morgens. Geen avonddosis van ivacaftor. | dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als het toch wordt gebruikt, één tablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags, 's morgens, of minder vaak, volgens de klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis van ivacaftor. |
| vanaf 12 jaar | Eén tablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags, 's morgens. Geen avonddosis van ivacaftor. | Het gebruik is niet aanbevolen , tenzij verwacht wordt dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als het toch wordt gebruikt, één tablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags, 's morgens, of minder vaak, volgens de klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis van ivacaftor. |

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ivacaftor als monotherapie zijn nog niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 1 maand of bij prematuren jonger dan 6 maanden (zwangerschapsleeftijd minder dan 37 weken), noch in combinatie met tezacaftor/ivacaftor bij kinderen jonger dan 6 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten jonger dan 6 jaar met een mutatie R117H in het CFTR-gen. De beschikbare gegevens voor patiënten vanaf 6 jaar staan beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De patiënten moeten de instructie krijgen om de tabletten heel door te slikken. Op de tabletten mag niet gekauwd worden en ze mogen niet geplet of gebroken worden om door te slikken, omdat er momenteel geen klinische gegevens beschikbaar zijn om deze andere toedieningsmethoden te ondersteunen.

Ivacaftor tabletten moeten met vetrijk voedsel worden ingenomen.

Voedsel of drank met grapefruit (pompelmoes) moet vermeden worden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In de studies 770-102, 770-103, 770-111 en 770-110 werden alleen patiënten opgenomen met CF die een mutatie *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* gating (klasse III), *G970R* of *R117H* hadden in ten minste één allel van het *CFTR*-gen (zie rubriek 5.1).

In studie 770-111 werden er vier patiënten met de mutatie *G970R* opgenomen. Bij drie van de vier patiënten was de verandering in de zweetchloridetest < 5 mmol/l en deze groep vertoonde geen klinisch relevante verbetering in FEV₁ na 8 weken behandeling. De klinische werkzaamheid bij patiënten met de mutatie *G970R* van het *CFTR*-gen kon niet worden vastgesteld (zie rubriek 5.1).

De werkzaamheidsresultaten uit een studie in fase 2 bij patiënten met CF die homozygoot zijn voor de mutatie *F508del* in het *CFTR*-gen vertoonden geen statistisch significant verschil in FEV₁ na 16 weken behandeling met ivacaftor t.o.v. placebo (zie rubriek 5.1). Daarom is het gebruik van ivacaftor als monotherapie bij deze patiënten niet aanbevolen.

Er zijn minder aanwijzingen voor een positief effect van ivacaftor voor patiënten met een mutatie *R117H-7T* die minder ernstig aangedaan zijn in studie 770-110 (zie rubriek 5.1).

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

Stijging in transaminasewaarden en leverletsel

Bij een patiënt met cirrose en portale hypertensie werd leverfalen gemeld die leidde tot transplantatie tijdens de behandeling met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten met een bestaande gevorderde leveraandoening (bv. cirrose, portale hypertensie) en alleen als verwacht wordt dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als het wel wordt gebruikt bij deze patiënten, moeten ze onder nauwlettend toezicht worden gehouden na de aanvang van de behandeling (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2).

Matige stijgingen in transaminasewaarden (alaninetransaminase [ALAT] of aspartaattransaminase [ASAT]) komen vaak voor bij patiënten met CF. Verhoogde transaminasewaarden werden waargenomen bij sommige patiënten behandeld met ivacaftor als monotherapie en in combinatieschema's met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Bij patiënten die ivacaftor gebruiken in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor gingen deze stijgingen soms gepaard met gelijktijdige stijgingen in totale bilirubinewaarden. Daarom zijn evaluaties van de transaminasewaarden (ALAT en ASAT) en totale bilirubinewaarden aanbevolen voor alle patiënten vóór de aanvang met ivacaftor, om de 3 maanden tijdens het eerste jaar van de behandeling en daarna jaarlijks. Voor alle patiënten met een voorgeschiedenis van leveraandoening of verhoogde transaminasewaarden moet een frequentere opvolging van de leverfunctietests overwogen worden. Bij aanzienlijke stijgingen van de transaminasewaarden (bv. patiënten met ALAT of ASAT > 5 × de bovengrens van normaal (ULN), of ALAT of ASAT > 3 × ULN met bilirubine > 2 × ULN), moet de toediening onderbroken worden en de laboratoriumtests moeten nauwlettend worden opgevolgd tot de afwijkingen verdwenen zijn. Nadat de verhoogde transaminasewaarden genormaliseerd zijn, moeten de voordelen en risico's van hervatting van de behandeling overwogen worden (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Gebruik van ivacaftor, hetzij als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor is niet aanbevolen bij patiënten vanaf 6 jaar met ernstig leverfalen, tenzij verwacht wordt dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Deze patiënten mogen niet behandeld worden met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

Voor patiënten vanaf 6 jaar met matige leverinsufficiëntie is het gebruik van ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor niet aanbevolen.

Depressie

Depressie (inclusief suïcidale ideatie en zelfmoordpogingen) werd gemeld bij patiënten tijdens de behandeling met ivacaftor, voornamelijk in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Dit doet zich gewoonlijk voor binnen drie maanden na aanvang van de behandeling en bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen. In sommige gevallen werd verbetering van de symptomen gemeld na een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling. Patiënten (en hun verzorgers) moeten gewaarschuwd worden over de noodzaak om goed te letten op depressieve stemmingen, suïcidale gedachten en ongewone veranderingen in hun gedrag en onmiddellijk medische hulp zoeken als deze symptomen opduiken.

Nierinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden tijdens het gebruik van ivacaftor bij patiënten met ernstig nierfalen of terminale nieraandoening (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Mutaties die waarschijnlijk niet reageren op de modulerende behandeling

Patiënten met een genotype van twee CFTR-mutaties waarvan bekend is dat ze geen CFTR-eiwit aanmaken (zoals twee klasse I mutaties) zullen naar verwachting niet reageren op de CFTR-modulatorbehandeling.

Patiënten na orgaantransplantatie

Ivacaftor werd niet bestudeerd bij patiënten met CF die een orgaantransplantatie hadden ondergaan. Daarom is het gebruik bij mensen met een transplantatie niet aanbevolen. Zie rubriek 4.5 voor interacties met ciclosporine of tacrolimus.

Interacties met geneesmiddelen

CYP3A-inductoren

De blootstelling aan ivacaftor is significant verminderd bij het gelijktijdige gebruik van inductoren van CYP3A, wat een lagere werkzaamheid van ivacaftor kan opleveren; daarom is de gelijktijdige toediening van ivacaftor met sterke inductoren van CYP3A niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

CYP3A-remmers

De blootstelling aan ivacaftor en tezacaftor zijn versterkt bij gelijktijdige toediening met sterke of matige remmers van CYP3A. De dosis van ivacaftor moet worden aangepast bij gelijktijdig gebruik met sterke of matige remmers van CYP3A (zie Tabel 2 in rubriek 4.2 en rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Gevalen van niet-congenitale lensopaciteit/cataract zonder weerslag op het zicht werden gemeld bij pediatrische patiënten behandeld met ivacaftor en ivacaftor-bevattende schema's. Hoewel er in sommige gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals corticosteroïdgebruik en blootstelling aan straling), kan een mogelijk risico als gevolg van de behandeling met ivacaftor niet uitgesloten worden. Bepaling van de uitgangswaarde en opvolging van oftalmologische onderzoeken zijn aanbevolen bij pediatrische patiënten die een behandeling met ivacaftor beginnen (zie rubriek 5.3).

Natriuminhoud

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, het is dus in essentie 'natrium-vrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ivacaftor is een substraat van CYP3A4 en CYP3A5. Het is een zwakke remmer van CYP3A en P-glycoproteïne (P-gp) en een mogelijke remmer van CYP2C9. In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat ivacaftor geen substraat is van P-gp.

Geneesmiddelen die de farmacokinetiek van ivacaftor beïnvloeden

Inductoren van CYP3A

Gelijktijdige toediening van ivacaftor met rifampicine, een sterke inductor van CYP3A, verminderde de blootstelling (AUC) aan ivacaftor met 89% en aan hydroxymethylivacaftor (M1) in mindere mate dan ivacaftor. Gelijktijdige toediening van ivacaftor met sterke inductoren van CYP3A, zoals rifampicine,

rifabutine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*), is niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen bij gebruik van ivacaftor samen met matige of zwakke inductoren van CYP3A.

Remmers van CYP3A

Ivacaftor is een gevoelig substraat van CYP3A. Gelijktijdige toediening met ketoconazol, een sterke remmer van CYP3A, verhoogde de blootstelling aan ivacaftor (gemeten aan de oppervlakte onder de kromme [AUC]) met een factor 8,5 en van M1 in mindere mate dan ivacaftor. Een verlaging van de ivacaftordosis is aanbevolen bij gelijktijdige toediening met sterke remmers van CYP3A, zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telithromycine en clarithromycine (zie Tabel 2 in rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met fluconazol, een matige remmer van CYP3A, verhoogde de blootstelling aan ivacaftor met een factor 3 en aan M1 in mindere mate dan ivacaftor. Een verlaging van de ivacaftordosis is aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig matige remmers van CYP3A gebruiken, zoals fluconazol, erythromycine en verapamil (zie Tabel 2 in rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van ivacaftor met pompelmoessap, dat één of meer componenten bevat die matige remmers zijn van CYP3A, kan de blootstelling aan ivacaftor versterken. Voedsel of drank met grapefruit (pompelmoes) moet vermeden worden tijdens de behandeling met ivacaftor (zie rubriek 4.2).

Mogelijke interactie tussen ivacaftor en transporters

In vitro onderzoeken hebben aangetoond dat ivacaftor geen substraat is van OATP1B1 of OATP1B3. Ivacaftor en de metabolieten ervan zijn substraten van BCRP in vitro. Vanwege de hoge intrinsieke permeabiliteit en lage kans op een intacte excretie, wordt niet verwacht dat gelijktijdige toediening van BCRP-remmers de blootstelling aan ivacaftor en M1-IVA zou veranderen, en ook niet dat enige mogelijke verandering in blootstelling aan M6-IVA klinisch relevant zou zijn.

Ciprofloxacin

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met ivacaftor had geen effect op de blootstelling aan ivacaftor. De dosis hoeft niet aangepast te worden wanneer ivacaftor samen wordt toegediend met ciprofloxacin.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door ivacaftor

Toediening van ivacaftor kan de systemische blootstelling versterken aan geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van CYP2C9, en/of P-gp, en/of CYP3A en die het therapeutische effect en de bijwerkingen zouden kunnen versterken of verlengen.

Substraten van CYP2C9

Ivacaftor kan CYP2C9 inhiberen. Daarom is opvolging van de *international normalised ratio* (INR) aanbevolen tijdens de gelijktijdige toediening van warfarine en ivacaftor. Andere farmaca waarvoor de blootstelling versterkt kan zijn, omvatten glimepiride en glipizide; voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van deze geneesmiddelen.

Digoxine en andere substraten van P-gp

Gelijktijdige toediening met digoxine, een gevoelig substraat van P-gp, versterkte de blootstelling aan digoxine met een factor 1,3, wat strookt met de zwakke inhibitie van P-gp door ivacaftor. Toediening van ivacaftor kan de systemische blootstelling aan geneesmiddelen versterken die gevoelige substraten zijn van P-gp, en dit kan hun therapeutische effect en bijwerkingen versterken of verlengen. Bij gelijktijdig gebruik met digoxine of andere substraten van P-gp met een kleine therapeutische breedte, zoals ciclosporine, everolimus, sirolimus of tacrolimus, zijn voorzichtigheid en een geschikte opvolging aangewezen.

Substraten van CYP3A

Gelijktijdige toediening met (oraal ingenomen) midazolam, een gevoelig substraat van CYP3A, versterkte de blootstelling aan midazolam met een factor 1,5, wat strookt met een zwakke inhibitie van CYP3A door ivacaftor. De dosis van substraten van CYP3A, zoals midazolam, alprazolam, diazepam of triazolam, hoeft niet te worden aangepast wanneer deze samen worden toegediend met ivacaftor.

Hormonale contraceptiva

Ivacaftor werd bestudeerd met een oraal contraceptivum met oestrogeen/progesteron en bleek geen significant effect te hebben op de blootstelling aan het orale contraceptivum. Daarom hoeft de dosis van de orale anticonceptie niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsresultaten) over het gebruik van ivacaftor bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten door reproductietoxicologie (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel is het beter om het gebruik van ivacaftor tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Uit beperkte gegevens blijkt dat ivacaftor wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet een beslissing getroffen worden over stopzetting van de borstvoeding of van de behandeling met ivacaftor, na afweging van de voordelen van borstvoeding voor het kind en van de behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

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

4.7 Invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ivacaftor heeft een lichte invloed op het vermogen voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Ivacaftor kan duizeligheid veroorzaken (zie rubriek 4.8) en daarom moeten patiënten die duizeligheid ondervinden het advies krijgen om geen voertuig te besturen of machines te gebruiken tot de symptomen over zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende ongewenste voorvallen ondervonden door patiënten vanaf 6 jaar die ivacaftor kregen, zijn hoofdpijn (23,9%), orofaryngeale pijn (22,0%), infectie van de bovenste luchtwegen (22,0%), verstopte neus (20,2%), buikpijn (15,6%), nasofaryngitis (14,7%), diarree (12,8%), duizeligheid (9,2%), uitslag (12,8%) en bacteriën in het sputum (12,8%). Verhoogde transaminasewaarden traden op bij 12,8% van de met ivacaftor behandelde patiënten t.o.v. 11,5% van de patiënten die placebo kregen.

Bij patiënten van 2 tot 6 jaar waren de vaakst voorkomende ongewenste voorvallen een verstopte neus (26,5%), infectie van de bovenste luchtwegen (23,5%), verhoogde transaminasewaarden (14,7%), uitslag (11,8%) en bacteriën in het sputum (11,8%).

Ernstige bijwerkingen omvatten buikpijn (0,9%) en verhoogde transaminasewaarden (1,8%) bij patiënten die ivacaftor kregen.

Tabel met lijst van bijwerkingen

Tabel 4 geeft een overzicht van de bijwerkingen die zijn waargenomen bij monotherapie met ivacaftor in klinische onderzoeken (placebogecontroleerde en niet-gecontroleerde onderzoeken) waarin de blootstellingsduur aan ivacaftor varieerde van 16 weken tot 144 weken. Bijkomende bijwerkingen die zijn waargenomen bij ivacaftor in een combinatietherapie met tezacaftor/ivacaftor en/of in een combinatietherapie met ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor worden ook vermeld in tabel 4. De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4: Ongewenste voorvallen

| Systeem/orgaanklassen | Ongewenste voorvallen | Frequentie |
|---|---|-------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Infectie van de bovenste luchtwegen | zeer vaak |
| | Nasofaryngitis | zeer vaak |
| | Griep [†] | vaak |
| | Rinitis | vaak |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Hypoglykemie [†] | vaak |
| Psychische stoornissen | Depressie | niet bekend |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | zeer vaak |
| | Duizeligheid | zeer vaak |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Oorpijn | vaak |
| | Ongemak in het oor | vaak |
| | Oorsuizen | vaak |
| | Hyperemie van het trommelvlies | vaak |
| | Evenwichtsstoornis | vaak |
| | Oorverstopping | soms |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Orofaryngeale pijn | zeer vaak |
| | Verstopte neus | zeer vaak |
| | Abnormale ademhaling [†] | vaak |
| | Rinorroe [†] | vaak |
| | Sinusverstopping | vaak |
| | Faryngeaal erytheem | vaak |
| | Fluitende ademhaling [†] | soms |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Buikpijn | zeer vaak |
| | Diarree | zeer vaak |
| | Pijn in de bovenbuik [†] | vaak |
| | Winderigheid [†] | vaak |
| | Misselijkheid* | vaak |
| Lever- en galaandoeningen | Verhoogde transaminasewaarden | zeer vaak |
| | Stijging in alanine-aminotransferase [†] | zeer vaak |

| Systeem/orgaanklassen | Ongewenste voorvallen | Frequentie |
|---|---|-------------|
| | Aspartaataminotransferase verhoogde waarde [†] | vaak |
| | Leverletsel [^] | niet bekend |
| | Stijging in totale bilirubinewaarden [^] | niet bekend |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Uitslag | zeer vaak |
| | Acne [†] | vaak |
| | Jeuk [†] | vaak |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Zwelling in de borsten | vaak |
| | Borstontsteking | soms |
| | Gynaecomastie | soms |
| | Tepelaandoening | soms |
| | Pijn in de tepels | soms |
| Onderzoeken | Bacteriën in het sputum | zeer vaak |
| | Stijging in bloedcreatinefosfokinase | vaak |
| | Verhoogde bloeddruk [†] | soms |

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

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

[^] Leverletsel (stijging in de waarden voor ALAT en ASAT en totale bilirubine) gemeld in gegevens verkregen na het in de handel brengen met ivacaftor in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Dit omvatte ook leverfalen dat leidde tot transplantatie bij een patiënt met bestaande cirrose en portale hypertensie. Kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Verhoogde transaminasewaarden

Tijdens de 48 weken durende placebogecontroleerde studies 770-102 en 770-103 met ivacaftor als monotherapie bij patiënten vanaf 6 jaar was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) respectievelijk > 8 , > 5 of $> 3 \times \text{ULN}$ 3,7%, 3,7% en 8,3% bij met ivacaftor behandelde patiënten en 1,0%, 1,9% en 8,7% bij patiënten die placebo kregen. Twee patiënten, één op placebo en één op ivacaftor, stopten permanent met de behandelingen wegens verhoogde transaminasewaarden, elk $> 8 \times \text{ULN}$. Geen van de met ivacaftor behandelde patiënten ondervond een stijging in transaminasewaarden $> 3 \times \text{ULN}$ samen met totale bilirubinewaarden die stegen $> 1.5 \times \text{ULN}$.

Bij met ivacaftor behandelde patiënten gingen de meeste verhoogde transaminasewaarden tot $5 \times \text{ULN}$ over zonder onderbreking van de behandeling. De toediening van ivacaftor werd onderbroken bij de meeste patiënten met verhoogde transaminasewaarden $> 5 \times \text{ULN}$. In alle gevallen waar de toediening werd onderbroken wegens verhoogde transaminasewaarden en daarna hervat, kon de toediening van ivacaftor met succes worden hervat (zie rubriek 4.4).

Tijdens de placebogecontroleerde studies in fase 3 (tot 24 weken) met tezacaftor/ivacaftor was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) > 8 , > 5 , of $> 3 \times \text{ULN}$ bij met tezacaftor/ivacaftor behandelde patiënten 0,2%, 1,0% en 3,4%, en 0,4%, 1,0% en 3,4% bij patiënten die placebo kregen. Eén patiënt (0,2%) op therapie en 2 patiënten (0,4%) op placebo stopten permanent met de behandeling wegens de stijging in transaminasewaarden. Geen van de patiënten behandeld met tezacaftor/ivacaftor ondervond een stijging in transaminasewaarden $> 3 \times \text{ULN}$ samen met totale bilirubinewaarden die stegen $> 2 \times \text{ULN}$.

Tijdens de 24 weken durende, placebogecontroleerde studie in fase 3 met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bedroegen deze cijfers 1,5%, 2,5% en 7,9% bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 1,0%, 1,5% en 5,5% bij patiënten die placebo kregen. De incidentie van bijwerkingen van verhoogde transaminasewaarden was 10,9% voor ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en 4,0% voor patiënten die placebo kregen.

Na het in de handel brengen werden gevallen van stopzetting van de behandeling wegens verhoogde transaminasewaarden gemeld (zie rubriek 4.4).

Voorvallen met uitslag

In studie 445-102 was de incidentie van voorvallen met uitslag (zijnde uitslag, jeukende uitslag) 10,9% bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 6,5% bij patiënten die placebo kregen. De voorvallen met uitslag waren over het algemeen licht tot matig in ernst. De incidentie van voorvallen met uitslag volgens het geslacht van de patiënt bedroeg 5,8% voor mannen en 16,3% voor vrouwen behandeld met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en 4,8% voor mannen en 8,3% voor vrouwen die placebo kregen. Bij patiënten behandeld met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor was de incidentie van voorvallen met uitslag 20,5% bij vrouwen die hormonale contraceptiva gebruikten en 13,6% bij vrouwen die geen hormonale contraceptiva gebruikten.

Verhoogde waarden voor creatinefosfokinase

In studie 445-102 was de incidentie van maximale waarden voor creatinefosfokinase > 5 x de ULN bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten 10,4% en 5,0% bij patiënten die placebo kregen. De waargenomen stijgingen in creatinefosfokinasewaarden waren over het algemeen voorbijgaand en asymptomatisch van aard en werden vaak voorafgegaan door lichaamsbeweging. Geen van de met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten stopte met de behandelingen wegens verhoogde waarden voor creatinefosfokinase.

Verhoogde bloeddruk

In studie 445-102 bedroeg de maximale toename t.o.v. de beginwaarde in de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk respectievelijk 3,5 mmHg en 1,9 mmHg voor met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten (beginwaarde: 113 mmHg systolisch en 69 mmHg diastolisch) en respectievelijk 0,9 mmHg en 0,5 mmHg, voor patiënten die placebo kregen (beginwaarde: 114 mmHg systolisch en 70 mmHg diastolisch).

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

Pediatrische patiënten

Ivacaftor als monotherapie

De veiligheid van ivacaftor als monotherapie gedurende 24 weken werd geëvalueerd bij 43 patiënten van 1 maand tot 24 maanden (waarvan 7 jonger dan 4 maanden), 34 patiënten van 2 tot 6 jaar, 61 patiënten van 6 tot 12 jaar en 94 patiënten van 12 tot 18 jaar. Het veiligheidsprofiel van ivacaftor (als monotherapie of in een combinatie regime) is over het algemeen consistent bij pediatrische patiënten en ook consistent met volwassen patiënten.

De incidentie van verhoogde transaminasewaarden (ALAT of ASAT) waargenomen in studies 770-103, 770-111 en 770-110 (patiënten van 6 tot 12 jaar), studie 770-108 (patiënten van 2 tot 6 jaar), en studie 770-124 (patiënten van 1 tot 24 maanden) staan beschreven in Tabel 5. In de placebogecontroleerde studies was de incidentie van verhoogde transaminasewaarden vergelijkbaar tussen de behandeling met ivacaftor (15,0%) en placebo (14,6%). De stijgingen in de piekwaarden voor leverfunctietests waren over het algemeen hoger bij pediatrische patiënten dan bij oudere patiënten. In alle populaties keerden de piekwaarden voor leverfunctietests terug tot de beginwaarden na een onderbreking, en in nagenoeg alle gevallen waarin de toediening werd onderbroken wegens verhoogde transaminasewaarden en daarna hervat, kon de toediening van ivacaftor met succes worden hervat (zie rubriek 4.4). Er werden gevallen waargenomen die wezen op een positieve rechallenge.

In studie 770-108 werd ivacaftor permanent stopgezet voor één patiënt. In studie 770-124, in de cohort met patiënten van 1 maand tot 4 maanden, had een patiëntje van 1 maand (14,3%) transaminasewaarden voor ALAT > 8 × ULN en ASAT > 3 tot ≤ 5 × ULN, die leidden tot stopzetting van behandeling met ivacaftor (zie rubriek 4.4 voor de behandeling van verhoogde transaminasewaarden).

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

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

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor

De veiligheid van tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor werd geëvalueerd bij 124 patiënten van 6 tot 12 jaar. De dosering van tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg en ivacaftor 150 mg werd niet onderzocht in klinisch onderzoek bij kinderen van 6 tot 12 jaar die 30 tot < 40 kg wogen. Het veiligheidsprofiel is over het algemeen consistent bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, en is ook consistent met dat van volwassen patiënten.

Tijdens de 24 weken durende open studie in fase 3 bij patiënten van 6 tot 12 jaar (studie 661-113 Deel B, n = 70) was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) respectievelijk > 8, > 5 en > 3 × ULN 1,4%, 4,3%, en 10,0%. Geen van de met tezacaftor/ivacaftor behandelde patiënten ondervond een stijging in transaminasewaarden > 3 × ULN samen met verhoogde waarden voor totale bilirubine > 2 × ULN of zette de behandeling met tezacaftor/ivacaftor stop wegens verhoogde transaminasewaarden. Eén patiënt onderbrak de behandeling wegens verhoogde transaminasewaarden, en hervatte daarna de behandeling met tezacaftor/ivacaftor met succes (zie rubriek 4.4 voor behandeling van verhoogde transaminasewaarden).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifiek antidotum tegen een overdosering met ivacaftor. De behandeling van overdosering bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen inclusief toezicht op de levensteken, leverfunctietests en de klinische toestand van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige producten voor het ademhalingsstelsel, ATC-code: R07AX02

Werkingsmechanisme

Ivacaftor als monotherapie

Ivacaftor is een potentiator van het CFTR-eiwit, d.w.z. in vitro zet ivacaftor meer CFTR-kanalen open om het chloridetransport te versterken bij gespecificeerde gating-mutaties (zie lijst in rubriek 4.1) met een lagere kans op open kanalen dan normaal CFTR. Ivacaftor verhoogde ook de kans op opening van het kanaal van R117H-CFTR, dat zowel een lage kans vertoont op de opening van het kanaal (gating) als een kleinere stroomamplitude (geleiding). De mutatie *G970R* veroorzaakt een splitsingsdefect waardoor er weinig tot geen CFTR-eiwit aan de celoppervlakte terecht komt, wat de resultaten kan verklaren die worden waargenomen bij patiënten met deze mutatie in studie 770-111 (zie farmacodynamische effecten en klinische werkzaamheid en veiligheid).

In vitro waargenomen responsen in enkelvoudige kanaal "patch clamp" experimenten met stukken membraan van knaagdiercellen die mutante vormen van CFTR uitdrukken, komen niet noodzakelijk overeen met de farmacodynamische respons *in vivo* (bv. zweetchloride) of het klinische voordeel. Het precieze mechanisme waardoor ivacaftor de kanaalactiviteit van normale en sommige mutante vormen van CFTR versterkt in dit systeem werd nog niet helemaal opgehelderd.

Farmacodynamische effecten

Ivacaftor als monotherapie

In studies 770-102 en 770-103 bij patiënten met de mutatie *G551D* in één allel van het CFTR-gen leidde ivacaftor tot een snelle (15 dagen), aanzienlijke (respectievelijke gemiddelde verandering in zweetchloride vanaf begin tot week 24 van -48 mmol/l [95% BI: -51, -45] en -54 mmol/l [95% BI: -62, -47]) en aanhoudende (tot 48 weken) reducties in zweetchlorconcentratie.

In studie 770-111, deel 1 bij patiënten die een niet-*G551D* gating-mutatie hadden in het CFTR-gen leidde de behandeling met ivacaftor tot een snelle (15 dagen) en aanzienlijke gemiddelde verandering t.o.v. het begin in zweetchloridewaarden van -49 mmol/l (95% BI: -57, -41) na 8 weken behandeling. Bij patiënten met de mutatie *G970R* was de gemiddelde (SD) absolute verandering in zweetchloridewaarden in week 8 echter -6,25 (6,55) mmol/l. Vergelijkbare resultaten met deel 1 werden waargenomen in deel 2 van het onderzoek. Bij het opvolgingsbezoek na 4 weken (4 weken na stopzetting van de toediening van de dosis met ivacaftor) waren de gemiddelde zweetchloridewaarden voor elke groep weer te vergelijken met de concentraties vóór de behandeling.

In studie 770-110 bij patiënten vanaf 6 jaar met CF met een mutatie *R117H* in het CFTR-gen was het verschil na behandeling in de gemiddelde verandering in zweetchloridewaarden t.o.v. het begin na 24 weken -24 mmol/l (95% BI: -28, -20). In subgroepanalyses per leeftijd bedroeg het behandelingsverschil -21,87 mmol/l (95% BI: -26,46, -17,28) bij patiënten vanaf 18 jaar, en -27,63 mmol/l (95% BI: -37,16, -18,10) bij patiënten van 6 tot 11 jaar. Er werden twee patiënten van 12 tot 17 jaar gerekruteerd voor het onderzoek.

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor

In studie 661-106 (patiënten homozygoot voor de mutatie *F508del*) was het behandelingsverschil tussen ivacaftor in combinatie met tezacaftor/ivacaftor en placebo in gemiddelde absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in zweetchloride in week 24 -10,1 mmol/l (95% BI: -11,4, -8,8).

In studie 661-108 (patiënten heterozygoot voor de mutatie *F508del* en een tweede mutatie geassocieerd met restactiviteit in CFTR) was het behandelingsverschil voor de gemiddelde absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in zweetchloride in week 8 -9,5 mmol/l (95% BI: -11,7, -7,3) tussen tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor en placebo, en -4,5 mmol/l (95% BI: -6,7, -2,3) tussen ivacaftor en placebo.

In studie 661-115 (patiënten van 6 tot 12 jaar homozygoot of heterozygoot voor de mutatie *F508del* en een tweede mutatie geassocieerd met restactiviteit in CFTR) was de gemiddelde absolute verandering binnen de behandeling in zweetchloride t.o.v. baseline in week 8 was -12,3 mmol/l (95% BI: -15,3, -9,3) in de groep op tezacaftor/ivacaftor.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ivacaftor als monotherapie

Studies 770-102 en 770-103: studies bij patiënten met CF met gating-mutaties *G551D*

De werkzaamheid van ivacaftor werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische studies in fase 3 met klinisch stabiele patiënten met CF die de mutatie *G551D* hadden in het *CFTR*-gen in ten minste een allel en een $FEV_1 \geq 40\%$ van de voorspelde waarde.

De patiënten werden in beide studies 1:1 gerandomiseerd naar ofwel 150 mg ivacaftor ofwel placebo om de 12 uur met vetrijk voedsel gedurende 48 weken naast hun voorgeschreven CF-therapieën (bv. tobramycine, dornase-alfa). Het gebruik van geïnhaled hypertoonisch natriumchloride was niet toegestaan.

Studie 770-102 evalueerde 161 patiënten vanaf 12 jaar; 122 (75,8%) patiënten hadden de mutatie *F508del* in het tweede allel. In het begin van het onderzoek gebruikten de patiënten in de placebogroep een aantal geneesmiddelen met een hogere frequentie dan in de ivacaftorgroep. Deze geneesmiddelen omvatten dornase-alfa (73,1% t.o.v. 65,1%), salbutamol (53,8% t.o.v. 42,2%), tobramycine (44,9% t.o.v. 33,7%) en salmeterol/fluticason (41,0% t.o.v. 27,7%). Bij aanvang was het gemiddelde voorspelde FEV_1 63,6% (spreiding: 31,6% tot 98,2%) en de gemiddelde leeftijd 26 jaar (spreiding: 12 tot 53 jaar).

Studie 770-103 evalueerde 52 patiënten van 6 tot 11 jaar bij de selectie. Het gemiddelde (SD) lichaamsgewicht was 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) patiënten hadden de mutatie *F508del* in het tweede allel. Bij aanvang was het gemiddelde voorspelde FEV_1 84,2% (spreiding: 44,0% tot 133,8%) en gemiddelde leeftijd 9 jaar (spreiding: 6 tot 12 jaar); 8 (30,8%) patiënten in de placebogroep en 4 (15,4%) patiënten in de ivacaftorgroep hadden een FEV_1 lager dan 70% van de voorspelde waarde bij aanvang.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid in beide studies was de gemiddelde absolute verandering ten opzichte van de beginwaarde in percentage voorspeld FEV_1 na 24 weken behandeling.

Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95% BI) in percentage voorspeld FEV_1 vanaf begin tot week 24 was 10,6 procentpunten (8,6, 12,6) in studie 770-102 en 12,5 procentpunten (6,6, 18,3) in studie 770-103. Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde relatieve verandering (95% BI) in percentage voorspeld FEV_1 vanaf begin tot week 24 was 17,1% (13,9, 20,2) in studie 770-102 en 15,8% (8,4, 23,2) in studie 770-103. De gemiddelde verandering vanaf begin tot week 24 in FEV_1 (l) was 0,37 l in de ivacaftorgroep en 0,01 l in de placebogroep in studie 770-102 en 0,30 l in de ivacaftorgroep en 0,07 l in de placebogroep in studie 770-103. In beide studies traden de verbeteringen in FEV_1 snel op in het begin (dag 15) en hielden ze aan tot 48 weken.

Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95% BI) in percentage voorspeld FEV_1 vanaf begin tot week 24 bij patiënten van 12 tot 17 jaar in studie 770-102 was 11,9 procentpunten (5,9, 17,9). Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95% BI) in percentage voorspeld FEV_1 vanaf begin tot week 24 bij patiënten met voorspeld FEV_1 bij aanvang groter dan 90% in studie 770-103 was 6,9 procentpunten (-3,8, 17,6).

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

Tabel 7: Effect van ivacaftor op andere eindpunten voor werkzaamheid in studies 770-102 en 770-103

| Eindpunt | Onderzoek 770-102 | | Onderzoek 770-103 | |
|----------|--|------------------|--|------------------|
| | Vershil in behandeling ^a (95% BI) | <i>P</i> -waarde | Vershil in behandeling ^a (95% BI) | <i>P</i> -waarde |

| Eindpunt | Onderzoek 770-102 | | Onderzoek 770-103 | |
|--|--|------------------|--|------------------|
| | Verskil in behandeling ^a (95% BI) | <i>P</i> -waarde | Verskil in behandeling ^a (95% BI) | <i>P</i> -waarde |
| Gemiddelde absolute verandering ten opzichte van de beginwaarde in score voor CFQ-R^b voor het respiratoire domein (punten)^c | | | | |
| Tot en met week 24 | 8,1 (4,7, 11,4) | < 0,0001 | 6,1 (-1,4, 13,5) | 0,1092 |
| Tot en met week 48 | 8,6 (5,3, 11,9) | < 0,0001 | 5,1 (-1,6, 11,8) | 0,1354 |
| Relatief risico op pulmonale exacerbatie | | | | |
| Tot en met week 24 | 0,40 ^d | 0,0016 | NA | NA |
| Tot en met week 48 | 0,46 ^d | 0,0012 | NA | NA |
| Gemiddelde absolute verandering ten opzichte van de beginwaarde in lichaamsgewicht (kg) | | | | |
| In week 24 | 2,8 (1,8, 3,7) | < 0,0001 | 1,9 (0,9, 2,9) | 0,0004 |
| In week 48 | 2,7 (1,3, 4,1) | 0,0001 | 2,8 (1,3, 4,2) | 0,0002 |
| Gemiddelde absolute verandering ten opzichte van de beginwaarde in BMI (kg/m²) | | | | |
| In week 24 | 0,94 (0,62, 1,26) | < 0,0001 | 0,81 (0,34, 1,28) | 0,0008 |
| In week 48 | 0,93 (0,48, 1,38) | < 0,0001 | 1,09 (0,51, 1,67) | 0,0003 |
| Gemiddelde verandering t.o.v. begin in z-scores | | | | |
| Z-score voor gewicht-naar-leeftijd in week 48 ^e | 0,33 (0,04, 0,62) | 0,0260 | 0,39 (0,24, 0,53) | < 0,0001 |
| Z-score voor BMI-naar-leeftijd in week 48 ^e | 0,33 (0,002, 0,65) | 0,0490 | 0,45 (0,26, 0,65) | < 0,0001 |

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

^a Behandelingsverschil = effect van ivacaftor – effect van placebo

^b CFQ-R: De herziene vragenlijst cystische fibrose is een aandoeningsspecifieke, gezondheidsgerelateerde meting van de kwaliteit-van-leven bij CF.

^c De gegevens van studie 770-102 werden samengevoegd uit de CFQ-R voor volwassenen/adolescenten en CFQ-R voor kinderen 12 tot 13 jaar; De gegevens van studie 770-103 werden verkregen uit CFQ-R voor kinderen van 6 tot 11 jaar.

^d Risicoverhouding (HR) voor duur-tot-eerste pulmonale exacerbatie

^e Bij patiënten onder 20 jaar (groei-curven van CDC)

Onderzoek 770-111: studie bij patiënten met CF met niet-G551D gating-mutaties

Studie 770-111 was een tweedelige, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, gekruiste studie in fase 3 (deel 1) gevolgd door een 16 weken durende open extensiestudie (deel 2) ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor bij patiënten met CF vanaf 6 jaar die een gating-mutatie G970R of niet-G551D hebben in het CFTR-gen (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P of G1349D).

In deel 1 werden de patiënten 1:1 gerandomiseerd naar ofwel 150 mg ivacaftor ofwel placebo om de 12 uur met vetrijk voedsel gedurende 8 weken naast hun voorgeschreven CF-therapieën en dan gekruist naar de andere behandeling voor de volgende 8 weken na een uitspoelperiode van 4 tot 8 weken. Het gebruik van geïnhaleerd hypertoonisch fysiologisch zout was niet toegestaan. In deel 2 kregen alle patiënten ivacaftor zoals geïndiceerd in deel 1 gedurende 16 aanvullende weken. De continue behandeling met ivacaftor duurde 24 weken voor patiënten gerandomiseerd in deel 1 met placebo/ivacaftor en 16 weken voor patiënten gerandomiseerd in deel 1 met ivacaftor/placebo.

Er werden 39 patiënten (gemiddelde leeftijd 23 jaar) met beginwaarde voor FEV₁ ≥ 40% van voorspeld (gemiddelde FEV₁ 78% van voorspeld [spreiding: 43% tot 119%]) gerekruteerd. Daarvan was 62% (24/39) drager van de mutatie *F508del* in het tweede allel. In totaal gingen 36 patiënten verder met deel 2 (18 per

behandelingsreeks).

In deel 1 van studie 770-111 was het gemiddelde FEV₁-percentage voorspeld t.o.v. het begin bij patiënten die placebo kregen 79,3% en bij met ivacaftor behandelde patiënten was dit 76,4%. De gemiddelde totaal waarde na het begin was respectievelijk 76,0% en 83,7%. De gemiddelde absolute verandering van begin tot week 8 in het percentage voorspeld FEV₁ (primaair eindpunt voor werkzaamheid) was 7,5% in de ivacaftorperiode en -3,2% in de placeboperiode. Het waargenomen behandelingsverschil (95% BI) tussen ivacaftor en placebo was 10,7% (7,3, 14,1) (P < 0,0001).

Het effect van ivacaftor in de totale populatie van studie 770-111 (inclusief de secundaire eindpunten van absolute verandering in BMI na 8 weken behandeling en absolute verandering in de score voor het respiratoire domein van de CFQ-R na 8 weken behandeling) en per individuele mutatie (absolute verandering in zweetchloride en in percentage voorspeld FEV₁ na week 8) wordt weergegeven in Tabel 8. Op basis van klinische (percentage voorspeld FEV₁) en farmacodynamische (zweetchloride) reacties op ivacaftor kon de werkzaamheid bij patiënten met de mutatie *G970R* niet worden vastgesteld.

Tabel 8: Effect van ivacaftor voor werkzaamheidsvariabelen in de totale populatie en voor specifieke CFTR-mutaties

| Absolute verandering ten opzichte van de beginwaarde in percentage voorspeld FEV ₁ | BMI (kg/m ²) | CFQ-R-score voor het respiratoire domein (punten) |
|---|--------------------------|---|
| Tot en met week 8 | In week 8 | Tot en met week 8 |
| Alle patiënten (N = 39) Resultaten weergegeven als gemiddelde (95% BI) verandering ten opzichte van de beginwaarde voor ivacaftor t.o.v. patiënten die placebo kregen: | | |
| 10,7 (7,3, 14,1) | 0,66 (0,34, 0,99) | 9,6 (4,5, 14,7) |

| Patiënten geklasseerd volgens type mutatie (n) | | |
|--|--|---|
| Resultaten weergegeven als gemiddelde (minimum, maximum) verandering ten opzichte van de beginwaarde voor met ivacaftor behandelde patiënten na week 8*: | | |
| Mutatie (n) | Absolute verandering in zweetchloride (mmol/l) | Absolute verandering in percentage voorspeld FEV ₁ (procentpunten) |
| | In week 8 | In week 8 |
| <i>G1244E</i> (5) | - 55 (-75, -34) | 8 (-1, 18) |
| <i>G1349D</i> (2) | -80 (-82, -79) | 20 (3, 36) |
| <i>G178R</i> (5) | -53 (-65, -35) | 8 (-1, 18) |
| <i>G551S</i> (2) | -68 [†] | 3 [†] |
| <i>G970R</i> [#] (4) | -6 (-16, -2) | 3 (-1, 5) |
| <i>S1251N</i> (8) | -54 (-84, -7) | 9 (-20, 21) |
| <i>S1255P</i> (2) | -78 (-82, -74) | 3 (-1, 8) |
| <i>S549N</i> (6) | -74 (-93, -53) | 11 (-2, 20) |
| <i>S549R</i> (4) | -61 ^{††} (-71, -54) | 5 (-3, 13) |

Er werden geen statistische tests uitgevoerd vanwege de kleine aantallen voor bepaalde individuele mutaties.

[†] Geeft resultaten weer voor de ene patiënt met de mutatie *G551S* met gegevens op het meetpunt na 8 weken.

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

[#] Veroorzaakt een splitsingsdefect dat leidt tot weinig of geen CFTR-eiwit aan de celoppervlakte.

In deel 2 van studie 770-111 bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in percentage voorspeld FEV₁ na 16 weken (patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsreeks ivacaftor/placebo in deel 1) van continue behandeling met ivacaftor 10,4% (13,2%). Bij het controlebezoek 4 weken na beëindiging van de toediening van ivacaftor bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in percentage voorspeld FEV₁ uit deel 2 in week 16 -5,9% (9,4%). Voor patiënten gerandomiseerd naar de sequentie placebo/ivacaftor in deel 1 was er een verdere gemiddelde (SD) verandering van 3,3% (9,3%) in percentage voorspeld FEV₁ na de aanvullende 16 weken behandeling met ivacaftor. Bij het opvolgbezoek 4 weken na beëindiging van de toediening van ivacaftor lag de gemiddelde (SD) absolute verandering in percentage voorspeld FEV₁ uit

deel 2 in week 16 op -7,4% (5,5%).

Onderzoek 770-104: studie bij patiënten met CF met de mutatie F508del in het CFTR-gen

Studie 770-104 (deel A) was een 16 weken durende, 4:1 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in fase 2 met parallelle groepen met ivacaftor (150 mg om de 12 uur) met 140 patiënten met CF vanaf 12 jaar die homozygoot waren voor de mutatie *F508del* in het CFTR-gen en met een FEV₁ ≥ 40% van de voorspelde waarde.

De gemiddelde absolute verandering ten opzichte van de beginwaarde na week 16 in percentage voorspeld FEV₁ (primair eindpunt voor werkzaamheid) was 1,5 procentpunten in de ivacaftorgroep en -0,2 procentpunten in de placebogroep. Het geschatte verschil in behandeling voor ivacaftor t.o.v. placebo was 1,7 punten (95% BI -0,6, 4,1); dit verschil was niet statistisch significant (P = 0,15).

Onderzoek 770-105: openlabel vervolgonderzoek

In studie 770-105 werden de patiënten die de behandeling in studies 770-102 en 770-103 met placebo hadden voltooid, overgeschakeld naar ivacaftor, terwijl de patiënten op ivacaftor dit nog gedurende minimum 96 weken bleven krijgen, dus de behandelingsduur met ivacaftor was ten minste 96 weken voor patiënten in de groep op placebo/ivacaftor en ten minste 144 weken voor patiënten in de groep op ivacaftor/ivacaftor.

De 144 patiënten uit studie 770-102 werden meegenomen naar studie 770-105, 67 in de groep op placebo/ivacaftor en 77 in de groep op ivacaftor/ivacaftor. De 48 patiënten uit studie 770-103 werden meegenomen naar studie 770-105, 22 in de groep op placebo/ivacaftor en 26 in de groep op ivacaftor/ivacaftor.

Tabel 9 toont de resultaten voor de gemiddelde (SD) absolute verandering in percentage voorspeld FEV₁ voor beide groepen van patiënten. Voor patiënten in de groep op placebo/ivacaftor is het beginpercentage voorspeld FEV₁ hetzelfde als van studie 770-105, terwijl voor patiënten in de groep op ivacaftor/ivacaftor de beginwaarde die is van studies 770-102 en 770-103.

Tabel 9: effect van ivacaftor op het percentage voorspeld FEV₁ in studie 770-105

| Oorspronkelijke studie en behandelingsgroep | Duur van de behandeling met ivacaftor (weken) | Absolute verandering ten opzichte van de beginwaarde in percentage voorspeld FEV ₁ (procentpunten) | |
|---|---|---|-----------------|
| | | N | Gemiddelde (SD) |
| Onderzoek 770-102 | | | |
| Ivacaftor | 48* | 77 | 9,4 (8,3) |
| | 144 | 72 | 9,4 (10,8) |
| Placebo | 0* | 67 | -1,2 (7,8) † |
| | 96 | 55 | 9,5 (11,2) |
| Onderzoek 770-103 | | | |
| Ivacaftor | 48* | 26 | 10,2 (15,7) |
| | 144 | 25 | 10,3 (12,4) |
| Placebo | 0* | 22 | -0,6 (10,1) † |
| | 96 | 21 | 10,5 (11,5) |

* Behandeling vond plaats tijdens een blinde, gecontroleerde studie in fase 3 over 48 weken.

† Verandering t.o.v. de beginwaarden uit eerdere studie na 48 weken toediening van placebo.

Bij vergelijking van de gemiddelde (SD) absolute verandering in percentage voorspeld FEV₁ met de beginwaarde van studie 770-105 voor patiënten in de groep op ivacaftor/ivacaftor (n = 72) die

meegenomen werden van studie 770-102, noteren we 0,0% (9,05), terwijl dit voor patiënten in de groep op ivacaftor/ivacaftor (n = 25) die meegenomen werden uit studie 770-103 neerkomt op 0,6% (9,1). Dit toont aan dat patiënten in de groep op ivacaftor/ivacaftor de verbetering waargenomen in week 48 van de initiële studie (dag 0 tot en met week 48) in het percentage voorspeld FEV₁ behielden tot week 144. Er waren geen aanvullende verbeteringen in studie 770-105 (week 48 tot en met week 144).

Voor patiënten in de groep op placebo/ivacaftor uit studie 770-102 was het jaarlijkse percentage pulmonale exacerbaties hoger in de initiële studie wanneer de patiënten placebo kregen (1,34 voorvallen/jaar) dan tijdens de daaropvolgende studie 770-105 wanneer de patiënten overgezet werden op ivacaftor (0,48 voorvallen/jaar van dag 1 tot week 48, en 0,67 voorvallen/jaar van week 48 tot 96). Voor patiënten in de groep op ivacaftor/ivacaftor uit studie 770-102, was het jaarlijkse percentage pulmonale exacerbaties 0,57 voorvallen/jaar van dag 1 tot week 48 wanneer de patiënten ivacaftor kregen. Wanneer ze overstapten naar studie 770-105 lag de jaarlijkse frequentie van pulmonale exacerbaties op 0,91 voorvallen/jaar van dag 1 tot week 48 en 0,77 voorvallen/jaar van weken 48 tot 96.

Voor patiënten die overstapten van studie 770-103 was het aantal voorvallen in totaal laag.

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

Studie 770-110 evalueerde 69 patiënten vanaf 6 jaar; 53 (76,8%) patiënten hadden de mutatie *F508del* in het tweede allel. De bevestigde R117H poly-T-variant was 5T bij 38 patiënten en 7T bij 16 patiënten. Bij aanvang was het gemiddelde voorspelde FEV₁ 73% (spreiding: 32,5% tot 105,5%) en de gemiddelde leeftijd 31 jaar (spreiding: 6 tot 68 jaar). De gemiddelde absolute verandering vanaf begin tot week 24 in percentage voorspeld FEV₁ (primair eindpunt voor werkzaamheid) was 2,57 procentpunten in de ivacaftorgroep en 0,46 procentpunten in de placebogroep. Het geschatte verschil in behandeling voor ivacaftor t.o.v. placebo was 2,1 punten (95% BI -1,1, 5,4).

Een vooraf geplande subgroepanalyse werd verricht bij patiënten vanaf 18 jaar (26 patiënten op placebo en 24 patiënten op ivacaftor). De behandeling met ivacaftor leverde een gemiddelde absolute verandering op in percentage voorspeld FEV₁ tot en met week 24 van 4,5 procentpunten in de ivacaftorgroep t.o.v. -0,46 procentpunten in de placebogroep. Het geschatte verschil in behandeling voor ivacaftor t.o.v. placebo was 5,0 punten (95% BI 1,1, 8,8).

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

Voor secundaire werkzaamheidsvariabelen werden er geen behandelingsverschillen waargenomen voor ivacaftor t.o.v. placebo in absolute verandering ten opzichte van de beginwaarde in BMI in week 24 of in de tijd tot de eerste pulmonale exacerbatie. Behandelingsverschillen werden waargenomen in absolute verandering in de score voor het respiratoire domein op de CFQ-R tot en met week 24 (behandelingsverschil voor ivacaftor t.o.v. placebo was 8,4 [95% BI 2,2, 14,6] punten) en voor de gemiddelde verandering t.o.v. de beginwaarde in zweetchloride (zie Farmacodynamische effecten).

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor

De werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor bij patiënten met CF vanaf 12 jaar werd geëvalueerd in twee klinische onderzoeken; een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie over 24 weken met 504 patiënten die homozygoot waren voor de mutatie *F508del* (studie 661-106); en een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde en met ivacaftor gecontroleerde, gekruiste studie in 2 periodes met 3 behandelingen over 8 weken met 244 patiënten die heterozygoot waren voor de mutatie *F508del* en een tweede mutatie met restactiviteit voor CFTR (studie 661-108). De veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van het combinatieschema werden ook geëvalueerd in beide patiëntenpopulaties in een 96 weken durende open, rollover, langdurige extensiestudie (studie 661-110). Zie de Samenvatting van de productkenmerken van tezacaftor/ivacaftor voor aanvullende gegevens.

Pediatrische patiënten

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor

De werkzaamheid en veiligheid bij patiënten van 6 tot 12 jaar (gemiddelde leeftijd 8,6 jaar) werd geëvalueerd in een 8 weken durende, dubbelblinde studie in fase 3 (studie 661-115) met 67 patiënten die 4:1 werden gerandomiseerd naar ofwel ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor ofwel een blinderingsgroep. Er waren 42 patiënten homozygoot voor de mutatie *F508del* (F/F) en 12 waren heterozygoot voor de mutatie *F508del* en een tweede mutatie geassocieerd met restactiviteit voor CFTR (F/RF). De patiënten kwamen in aanmerking voor deelname aan een open, rollover onderzoek van 96 weken (studie 661-116 deel A). Zie de Samenvatting van de productkenmerken van tezacaftor/ivacaftor voor aanvullende gegevens.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van ivacaftor is vergelijkbaar tussen gezonde volwassen vrijwilligers en patiënten met CF. Na orale toediening van één enkele dosis van 150 mg aan gezonde vrijwilligers in een gevoede toestand bedroegen de gemiddelde waarden (\pm SD) voor de AUC en C_{\max} respectievelijk 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Na elke toediening om de 12 uur werd de evenwichtsplasmaconcentratie van ivacaftor bereikt tussen dag 3 en 5, met een stapelingsverhouding tussen 2,2 en 2,9.

Absorptie

Na meerdere orale toedieningen van ivacaftor steeg de blootstelling aan ivacaftor over het algemeen per dosis van 25 mg om de 12 uur tot 450 mg om de 12 uur. Wanneer toegediend met vetrijk voedsel steeg de blootstelling van ivacaftor ongeveer 2,5 tot 4 maal. Wanneer gelijktijdig toegediend met tezacaftor en elexacaftor was de toename in AUC vergelijkbaar (respectievelijk ongeveer 3 keer en 2,5 tot 4 keer). Daarom moet ivacaftor als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, toegediend worden met vetrijk voedsel. De mediane (spreiding) t_{\max} is ongeveer 4,0 (3,0; 6,0) uur postprandiaal.

Distributie

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

Biotransformatie

Ivacaftor wordt verregaand gemetaboliseerd bij mensen. *In vitro* en *in vivo* gegevens wijzen erop dat ivacaftor voornamelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A. M1 en M6 zijn de twee voornaamste metabolieten van ivacaftor bij mensen. M1 heeft ongeveer één zesde van de kracht van ivacaftor en wordt beschouwd als farmacologisch actief. M6 heeft minder dan één vijfde van de kracht van ivacaftor en wordt niet beschouwd als farmacologisch actief.

Het effect bij het CYP3A4*22 heterozygote genotype op de blootstelling aan ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor is consistent met het effect van gelijktijdige toediening van een zwakke CYP3A4-remmer, wat niet klinisch relevant is. Een dosisaanpassing van ivacaftor, tezacaftor of elexacaftor wordt niet noodzakelijk geacht. Het effect in CYP3A4*22 homozygote genotype patiënten wordt verwacht sterker te zijn. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar voor zulke patiënten.

Eliminatie

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers werd het meeste ivacaftor (87,8%) na metabolische conversie geëlimineerd via de feces. De voornaamste metabolieten M1 en M6 maken ongeveer 65% uit van de totale dosis, waarvan 22% geëlimineerd werd als M1 en 43% als M6. Er was een verwaarloosbare urinaire uitscheiding van ivacaftor als onveranderde ouderverbinding. De schijnbare terminale halfwaardetijd was ongeveer 12 uur na één enkele dosis in de gevoede toestand. De schijnbare klaring (CL/F) van ivacaftor was vergelijkbaar voor gezonde patiënten en patiënten met CF. De gemiddelde (\pm SD) CL/F voor één enkele dosis van 150 mg was 17,3 (8,4) l/uur bij gezonde proefpersonen.

Lineariteit/niet-lineariteit

De farmacokinetiek van ivacaftor is over het algemeen lineair in de tijd of voor doses tussen 25 mg en 250 mg.

Speciale populaties

Leveraandoeningen

Na één enkele dosis van 150 mg ivacaftor hadden volwassen patiënten met een matig verstoorde leverfunctie (Child-Pugh Klasse B, score 7 tot 9) een vergelijkbare C_{\max} voor ivacaftor (gemiddeld [\pm SD] 0,735 [0,331] $\mu\text{g/ml}$) maar de $\text{AUC}_{0-\infty}$ van ivacaftor verdubbelde zowat (gemiddeld [\pm SD] 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$) vergeleken met gezonde patiënten uitgelijnd volgens de demografische gegevens. Simulaties voor de voorspelling van de blootstelling bij evenwicht aan ivacaftor toonden aan dat een dosisverlaging van 150 mg q12u naar 150 mg eenmaal daags bij volwassenen met een matige leverinsufficiëntie een vergelijkbare dalconcentratie bij evenwicht zou opleveren als die met een dosis van 150 mg q12u bij volwassenen zonder leverfalen.

Bij patiënten met een matig verstoorde leverfunctie (Child-Pugh Klasse B, score 7 tot 9), nam de AUC van ivacaftor ongeveer met 50% toe na meerdere doses gedurende 10 dagen van ofwel tezacaftor en ivacaftor of van ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor.

De weerslag van ernstig leverfalen (Child Pugh Klasse C, score 10 tot 15) op de farmacokinetiek van ivacaftor werd niet bestudeerd. De omvang van de toename in blootstelling bij deze patiënten is onbekend, maar is naar verwachting hoger dan die waargenomen bij patiënten met matige leverinsufficiëntie.

Voor richtlijnen over het geschikte gebruik en dosisaanpassingen verwijzen we naar Tabel 3 in rubriek 4.2.

Nieraandoeningen

Er werd geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd met ivacaftor bij patiënten met nierinsufficiëntie. In een humane farmacokinetische studie met ivacaftor als monotherapie was er een minimale eliminatie van ivacaftor en de metabolieten ervan in de urine (slechts 6,6% van de totale radioactiviteit werd teruggevonden in de urine). Er was een verwaarloosbare urinaire uitscheiding van ivacaftor als onveranderde ouderverbinding (minder dan 0,01% na een eenmalige orale dosis van 500 mg).

Er zijn geen dosisaanpassingen aanbevolen voor licht en matig nierfalen. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van ivacaftor aan patiënten met ernstig nierfalen (creatineklaring lager dan of gelijk aan 30 ml/min) of terminale nieraandoening (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Etniciteit

Het ras had geen klinisch relevant effect op de PK van ivacaftor bij blanke (n = 379) en niet-blanke (n = 29) patiënten op basis van een PK-populatieanalyse.

Geslacht

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

Ouderen

Klinische onderzoeken met ivacaftor omvatten te lage aantallen patiënten van 65 jaar en ouder om te bepalen of de farmacokinetische parameters al dan niet vergelijkbaar zijn met die bij jongere volwassenen.

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

Pediatrische patiënten

De voorspelde blootstelling aan ivacaftor op basis van de waargenomen ivacaftorconcentraties in studies in fase 2 en 3 zoals bepaald aan de hand van een compartimentale analyse wordt weergegeven per leeftijdsgroep in Tabel 10.

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

| Leeftijdsgroep | Dosis | C _{min, ss} (µg/ml) | AUC _{0-12uur, ss} (µg·uur/ml) |
|--|--------------|---------------------------------|---|
| 1 maand tot 2 maanden (≥ 3 kg)* | 13,4 mg q24h | 0,300 (0,221)† | 5,84 (2,98)† |
| 2 tot 4 maanden (≥ 3 kg)* | 13,4 mg q12u | 0,406 (0,266)† | 6,45 (3,43)† |
| 4 tot 6 maanden (≥ 5 kg)* | 25 mg q12u | 0,371 (0,183) | 6,48 (2,52) |
| 6 tot 12 maanden (≥5 kg tot < 7 kg)‡ | 25 mg q12u | 0,336 | 5,41 |
| 6 tot 12 maanden (7 kg tot < 14 kg) | 50 mg q12u | 0,508 (0,252) | 9,14 (4,20) |
| 12 tot 24 maanden (7 kg tot < 14 kg) | 50 mg q12u | 0,440 (0,212) | 9,05 (3,05) |
| 12 tot 24 maanden (≥14 kg tot < 25 kg) | 75 mg q12u | 0,451 (0,125) | 9,60 (1,80) |
| 2- tot 5-jarigen (< 14 kg) | 50 mg q12u | 0,577 (0,317) | 10,50 (4,26) |
| 2- tot 5-jarigen (≥ 14 kg tot < 25 kg) | 75 mg q12u | 0,629 (0,296) | 11,30 (3,82) |
| 6- tot 11-jarigen§ (≥ 14 kg tot < 25 kg) | 75 mg q12u | 0,641 (0,329) | 10,76 (4,47) |
| 6- tot 11-jarigen§ (≥ 25 kg) | 150 mg q12u | 0,958 (0,546) | 15,30 (7,34) |
| 12 tot 17 jarigen | 150 mg q12u | 0,564 (0,242) | 9,24 (3,42) |
| Volwassenen (≥ 18 jaar) | 150 mg q12u | 0,701 (0,317) | 10,70 (4,10) |

□ Patiënten van 1 maand tot 6 maanden hadden een zwangerschapsleeftijd ≥37 weken.

† Blootstellingen voor 1 maand tot 4 maanden oud zijn voorspellingen op basis van simulaties uit de fysiologisch gebaseerde PK-modellen met gegevens uit die bepaalde leeftijdsgroep.

‡ Waarden op basis van gegevens van één enkele patiënt; standaardafwijking niet gemeld.

§ Blootstellingen bij 6- tot 11-jarigen zijn voorspellingen op basis van simulaties uit het PK-populatiemodel aan de hand van gegevens verkregen voor deze leeftijdsgroep.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens brachten geen bijzonder risico aan het licht voor mensen op basis van conventionele onderzoeken naar de farmacologische veiligheid, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Zwangerschap en vruchtbaarheid

Ivacaftor ging gepaard met lichte afnames in het gewicht van de seminale vesikels, een afname van de totale vruchtbaarheidsindex en aantal zwangerschappen bij wijfjes gepaard aan behandelde mannetjesdieren en significante reducties in het aantal geel lichamen en implantatielocaties met daaropvolgende reducties in de gemiddelde worpomvang en gemiddelde aantal leefbare embryo's per worp bij behandelde wijfjes. Het niveau voor niet-waarneembaar nadelig effect (NOAEL) op de vruchtbaarheid levert een blootstellingsniveau op van ongeveer 4 keer de systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten bij monotherapie aan volwassen mensen bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen (MRHD). Placentale overdracht van ivacaftor werd waargenomen bij drachtige ratten en konijnen.

Pre- en postnatale ontwikkeling

Ivacaftor vermindert de overlevings- en borstvoedingsindices en veroorzaakte een afname van de lichaamsgewichten van de pups. De NOAEL voor levensvatbaarheid en groei van de nakomelingen levert een blootstellingsniveau op van ongeveer 3 keer de systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan als toegediend als monotherapie aan volwassen mensen op de MRHD.

Studies bij juveniele dieren

Bevindingen van cataract werden waargenomen bij juveniele ratten die ivacaftor kregen vanaf de postnatale dag 7 tot 35 bij blootstellingsconcentraties van 0,22 keer de MRHD op basis van de systemische blootstelling van ivacaftor en de metabolieten ervan bij monotherapie. Deze bevinding werd niet waargenomen bij foetussen van rattengewijfjes behandeld met ivacaftor op drachtdagen 7 tot 17, in rattenspups blootgesteld aan ivacaftor door inname van melk tot de postnatale dag 20, bij ratten van 7 weken, noch bij honden van 3,5 tot 5 maanden behandeld met ivacaftor. Het belang van deze vaststellingen voor mensen is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Hypromellose-acetaatsuccinaat

Natriumlaurylsulfaat (E487)

Verkiezelde Microkristallijne Cellulose

(*omvat microkristallijne cellulose en watervrij colloidaal silicium dioxide*)

Mannitol (E421)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)

Calciumcarbonaat (E170)

Macrogol (3350) (E1521)

Talk (E553b)

Indigokarmijnaluminiumlak (E132)

Carnaubaswas onder de vorm van poeder

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen: 3 jaar.

Fles: 30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- OPA/aluminium/PVC/aluminium blisterverpakkingen of transparant PVC/PCTFE(Aclar)/aluminium blisterverpakkingen
- Polyethyleen (HDPE) flessen

De volgende verpakkingen zijn beschikbaar:

Blisterverpakkingen met 7, 14, 28, 56 & 98 filmomhulde tabletten.

Eenheidsblisterverpakkingen 14x1, 28x1, 56x1 & 98x1 filmomhulde tabletten.

Flessen met 56 & 60 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

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

HDPE flessen : BE665731

OPA/Aluminium/PVC blisterverpakkingen : BE665732

PVC-PCTFE(Aclar-Alu) blisterverpakkingen : BE665733

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/02/2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 01/2026

Datum van goedkeuring: 02/2026