

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 150 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 167,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R* (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kalydeco ist außerdem angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer der oben aufgeführten Gating-Mutationen (Klasse III) oder einer *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird. Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Dosierung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg

Die empfohlene Dosis Kalydeco-Tabletten beträgt 150 mg oral alle 12 Stunden (300 mg Tagesgesamtosis), zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und weniger als 6 Stunden seit dem Zeitpunkt, an dem sie üblicherweise eingenommen wird, vergangen sind, ist der Patient aufzufordern, diese Dosis so bald wie möglich nachzuholen und die nächste Dosis dann wieder zum regulär vorgesehenen 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.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von 150 mg einmal täglich empfohlen. Zur Anwendung von Kalydeco bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor und daher wird die Anwendung von Kalydeco bei diesen Patienten nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In solchen Fällen ist mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag zu beginnen. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg zweimal wöchentlich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mittelstarken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin) ist die Kalydeco-Dosis auf 150 mg einmal täglich zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kalydeco bei Kindern unter 2 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eine geeignete Dosis für Kinder unter 6 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg kann mit Kalydeco-Tabletten nicht erreicht werden.

Die Wirksamkeit von Kalydeco bei Patienten unter 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen ist nicht erwiesen. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1 beschrieben, aber es kann keine Empfehlung bezüglich der Dosierung ausgesprochen werden.

Ältere Patienten

Auch wenn für die in Studie 6 mit Ivacaftor behandelten älteren Patienten mit *R117H*-*CFTR*-Mutation nur sehr wenige Daten verfügbar sind, wird eine Dosisanpassung nicht als notwendig erachtet, solange keine mäßige Einschränkung der Leberfunktion vorliegt. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Kalydeco ist zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten unzerkaut zu schlucken (d. h. Tabletten nicht zu kauen, zu zerbrechen oder aufzulösen).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 1, 2, 5 und 6 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *G970R*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*-, *S549R*-Gating-Mutation (Klasse III) oder eine *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens aufwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Von Patienten, die Träger der *G551D*-*CFTR*-Mutation sind und die einen Wert der Einsekundenkapazität (FEV₁-forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde) von weniger als 40 % des Sollwerts haben, sind nur begrenzte Daten verfügbar (12 Patienten). Patienten mit einem FEV₁ unter 40 % des Sollwerts waren nicht in die Studie bei Patienten mit CF und Nicht-*G551D*-Gating-Mutationen, Studie 5, eingeschlossen (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 der 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 Kalydeco bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei CF-Patienten zwischen 6 und 11 Jahren, die eine *R117H*-Mutation aufweisen, wurde eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen, wobei in Studie 6 nur zwei jugendliche

Patienten eingeschlossen waren (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die eine mit einer schwächer ausgeprägten Erkrankung einhergehende *R117H-7T*-Mutation aufweisen, sind weniger Belege für eine positive Wirkung von Ivacaftor verfügbar (siehe Abschnitt 5.1). Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte möglichst immer bestimmt werden, da dies bei der Indikationsstellung bei Patienten mit einer *R117H*-Mutation hilfreich sein kann (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Moderate Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. In placebokontrollierten Studien (Studie 1 und 2) war die Inzidenz von Transaminasenanstiegen ($> 3 \times$ oberer Normwert [ULN]) zwischen den Patienten in der Ivacaftor-Gruppe und der Placebo-Gruppe vergleichbar (siehe Abschnitt 4.8). In der Untergruppe von Patienten mit Transaminasenanstiegen in der Vorgeschichte wurde bei Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, häufiger über ALT- oder AST-Anstiege berichtet als in der Placebo-Gruppe. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen.

Patienten, bei denen es zu Transaminasenanstiegen kommt, sind engmaschig zu überwachen, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Steigen die ALT- oder AST-Werte auf mehr als das 5-Fache des ULN, ist die Behandlung zu unterbrechen. Nach der Rückbildung des Transaminasenanstiegs sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung mit Kalydeco gegeneinander abzuwägen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung eindeutig die Risiken einer Überexposition überwiegt. In solchen Fällen ist für die Einleitung der Behandlung eine Dosierung von 150 mg jeden zweiten Tag zu wählen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten nach Organtransplantation

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Arzneimittel, welche die CYP3A-

Aktivität hemmen oder induzieren können deshalb die Pharmakokinetik von Ivacaftor beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5). Eine Anpassung der Kalydeco-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2). Die Exposition gegenüber Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Ivacaftor führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Ivacaftor ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor und kann die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über das CYP3A-System metabolisiert werden, modifizieren. *In-vitro*-Untersuchungen wiesen darauf hin, dass Ivacaftor die Aktivität von CYP2C9 hemmen kann. Ivacaftor ist ein schwacher Hemmer von P-Glykoprotein (P-gp) und kann die Exposition gegenüber Arzneimitteln, die Substrate von P-gp sind, erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Katarakte

Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung 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 Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen.

Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-gp und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9.

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor:

CYP3A-Inhibitoren

Ivacaftor ist ein sensitives CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Exposition gegenüber Ivacaftor (gemessen als Fläche unter der Kurve [AUC]) um das 8,5-Fache und der Hydroxymethylivacaftor (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 Kalydeco-Dosierung auf 150 mg zweimal wöchentlich empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, er-

höhte 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 und Erythromycin einnehmen, wird eine Reduktion der Kalydeco-Dosierung auf 150 mg einmal täglich empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor mit Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Exposition gegenüber Ivacaftor kommen. Während der Behandlung mit Kalydeco ist auf Speisen, die Grapefruit oder Pomeranzen enthalten, zu verzichten.

CYP3A-Induktoren

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

Die gleichzeitige Anwendung schwacher bis mäßiger CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, hochdosiertes Prednison) kann die Exposition gegenüber Ivacaftor reduzieren und damit auch die Wirksamkeit von Ivacaftor herabsetzen.

Ciprofloxacin

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

Arzneimittel, die von Ivacaftor beeinflusst werden:

CYP3A-, P-gp- oder CYP2C9-Substrate

Ergebnisse von *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Ivacaftor und sein M1-Metabolit das Potential zur Hemmung von CYP3A und P-gp besitzen. Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Exposition gegenüber Midazolam um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensiblen P-gp-Substrat, erhöhte die Exposition gegenüber Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Ivacaftor kann die systemische Exposition gegenüber Arzneimitteln, die sensitive Substrate von CYP3A und/oder P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei Anwendung zusammen mit Midazolam, Alprazolam, Diazepam oder Triazolam ist Vorsicht geboten und der Patient auf Benzodiazepin-bedingte Nebenwirkungen zu überwachen. Bei Anwendung zusammen mit Digoxin, Ciclosporin oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt. Ivacaftor kann

CYP2C9 hemmen. Daher werden bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin INR-Kontrollen empfohlen.

Weitere Empfehlungen

Ivacaftor wurde zusammen mit einem oralen Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivum untersucht und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Exposition gegenüber dem oralen Kontrazeptivum. Es ist nicht zu erwarten, dass Ivacaftor die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva verändert. Daher ist bei oralen Kontrazeptiva keine Dosisanpassung erforderlich.

Ivacaftor wurde zusammen mit dem CYP2C8-Substrat Rosiglitazon untersucht. Es fand sich keine signifikante Beeinflussung der Exposition gegenüber Rosiglitazon. Daher ist bei CYP2C8-Substraten wie Rosiglitazon keine Dosisanpassung erforderlich.

Ivacaftor wurde zusammen mit dem CYP2D6-Substrat Desipramin untersucht. Es fand sich keine signifikante Beeinflussung der Exposition gegenüber Desipramin. Daher ist bei CYP2D6-Substraten wie Desipramin keine Dosisanpassung erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bei Schwangeren wurden mit Kalydeco keine angemessenen und gut kontrollierten Studien durchgeführt. Studien zur Entwicklungstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen in Tagesdosen bis zum 5-Fachen der beim Menschen angewendeten Tagesdosis durchgeführt und ergaben keinen Anhalt für eine Ivacaftor-bedingte Schädigung des Fötus (siehe Abschnitt 5.3). Da tierexperimentelle Reproduktionsstudien für die Reaktion beim Menschen nicht immer prädiktiv sind, sollte Kalydeco während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig benötigt wird.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ivacaftor und/oder seine Metaboliten beim Menschen in der Muttermilch ausgeschieden werden. Für Ivacaftor konnte gezeigt werden, dass es in die Milch laktierender weiblicher Ratten ausgeschieden wird. Die sichere Anwendung von Kalydeco während der Stillzeit ist nicht erwiesen. Kalydeco sollte während der Stillzeit nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Fertilität

Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 mg/kg/Tag (die zu einer Exposition von ungefähr dem 5- bzw. 6-Fachen der Exposition beim Menschen bei der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis [MRHD] basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten führt), wenn die Muttertiere vor und während der Frühschwangerschaft damit behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.3). Bei Gabe von ≤ 100 mg/kg/Tag (was zu einer Exposition von ungefähr dem 3-Fachen der Exposition beim Menschen bei

der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten führt) wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet.

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

Ivacaftor hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und 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 und 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 in den gepoolten 48-wöchigen placebokontrollierten Phase-3-Studien mit einer Inzidenz auftraten, die mindestens 3 % und bis zu 9 % höher war als im Placeboarm, waren Kopfschmerzen (23,9 %), oropharyngeale Schmerzen (22,0 %), Infektion der oberen Atemwege (22,0 %), verstopfte Nase (20,2 %), Bauchschmerzen (15,6 %), Nasopharyngitis (14,7 %), Durchfall (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 1 zeigt die Nebenwirkungen, die unter Ivacaftor im Rahmen von (placebokontrollierten und nicht kontrollierten) klinischen Studien mit einer Ivacaftor-Expositionsdauer zwischen 16 Wochen und 144 Wochen auftraten. Die Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1. Nebenwirkungen bei Anwendung von Ivacaftor bei Patienten ab 2 Jahren

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

Beschreibung ausgewählter NebenwirkungenPathologische LaborwerteTransaminasenanstiege

Während der 48-wöchigen placebokontrollierten Studien 1 und 2 bei Patienten ab 6 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von $> 8 \times$ 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 $> 8 \times$ ULN, dauerhaft ab. Bei keinem der mit Ivacaftor behandelten Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg auf $> 3 \times$ ULN zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf $> 1,5 \times$ ULN. Bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten bildeten sich die meisten Transaminasenanstiege auf bis zu $5 \times$ ULN ohne Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. Bei den meisten Patienten mit Transaminasenanstiegen auf $> 5 \times$ 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 wieder fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten wurden bei 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.

Die Sicherheitsprofile in den verschiedenen Altersgruppen von Kindern und Jugendlichen decken sich im Allgemeinen und stimmen auch mit dem bei erwachsenen Patienten überein.

In der 24-wöchigen offenen klinischen Studie der Phase 3 bei 34 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren (Studie 7) lag die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) $> 3 \times$ ULN bei den Patienten bei 14,7 % (5/34). Alle 5 Patienten hatten ALT- oder AST-Höchstspiegel von $> 8 \times$ ULN, die nach Unterbrechung der Behandlung mit Ivacaftor-Granulat wieder zum Ausgangsniveau zurückkehrten. Bei einem Patienten wurde Ivacaftor dauerhaft abgesetzt. Bei Kindern zwischen 6 bis unter 12 Jahren betrug die Inzidenz von Patienten mit Transaminasenanstiegen (ALT oder AST) auf $> 3 \times$ ULN bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 15,0 % (6/40) und bei den Patienten, die Placebo erhielten, 14,6 % (6/41). Bei einem einzigen mit Ivacaftor behandelten Patienten (2,5 %) dieser Altersgruppe kam es zu einem ALT- und AST-Anstieg auf $> 8 \times$ ULN. Die maximalen Leberwertanstiege (ALT oder AST) fielen bei Kindern und Jugendlichen generell höher aus als bei älteren Patienten. In fast allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und später wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe wieder erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Fälle mit positiver Re-

challenge (Wiederauftreten des Transaminasenanstiegs nach Reexposition) wurden beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Kalydeco 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. Ivacaftor erhöht *in vitro* die CFTR-Kanal-Gating-Aktivität und verstärkt so den Chloridtransport bei bestimmten (in Abschnitt 4.1 aufgeführten) Gating-Mutationen mit im Vergleich zu normalem CFTR geringerer Kanalöffnungswahrscheinlichkeit. Ivacaftor potenzierte außerdem die Kanalöffnungswahrscheinlichkeit von R117H-CFTR, welches sowohl eine geringe Kanalöffnungswahrscheinlichkeit (Gating) wie eine verringerte Kanalstromamplitude (Leitfähigkeit) aufweist. Die Reaktionen, die *in vitro* bei Patch-Clamp-Experimenten mit einem Messkanal und Membran-Patches von Nagetierzellen, die mutierte CFTR-Formen exprimieren, beobachtet wurden, entsprechen nicht unbedingt der pharmakodynamischen Reaktion (z. B. Chloridgehalt des Schweißes) *in vivo* 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 verlängert, wurde jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In den Studien 1 und 2 an Patienten mit der G551D-Mutation in einem Allel des CFTR-Gens führte Ivacaftor zu einer 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) Reduktion 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 Chloridkonzentration im Schweiß 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 (SD) absolute Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß 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 Chloridkonzentrationen im Schweiß 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 des Schweißchloridgehalts nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zur Baseline -24 mmol/l (95 %-KI -28 , -20).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Kalydeco 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 fettthaltigen Mahlzeit. Die Anwendung von inhalativer hypertoner Kochsalzlösung war nicht gestattet.

In Studie 1 wurden 161 Patienten ab 12 Jahren untersucht. 122 (75,8 %) der 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 %) der 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 2 gezeigt.

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

Studie 5 war eine aus zwei Teilen bestehende randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte 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 Nicht-G551D-Gating-Mutation im *CFTR*-Gen (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, 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 fett-haltigen 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 Kochsalzlösung 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

Tabelle 2. 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 zur ersten pulmonalen Exazerbation				
^e Bei Patienten unter 20 Jahren (CDC Wachstumskurven)				

auf die Behandlungsabfolge Ivacaftor/Placebo randomisierten Patienten 16 Wochen.

Neununddreißig Patienten (mittleres Alter: 23 Jahre) mit einem Baseline-FEV₁ ≥ 40 % des Sollwerts (mittleres FEV₁ in Prozent des Sollwerts 78 % [Bereich: 43 % bis 119 %]) wurden in die Studie aufgenommen. Zweiundsechzig Prozent (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 FEV₁ 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 FEV₁ 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 Chloridkonzentration des Schweißes und des FEV₁ in Prozent des Sollwerts in Woche 8) ist in Tabelle 3 auf Seite 6 gezeigt. Die Wirksamkeit konnte bei Patienten mit der *G970R*-Mutation auf der Grundlage der klinischen (FEV₁ in Prozent des Sollwerts) und pharmakodynamischen (Chloridgehalt des Schweißes) Reaktionen auf Ivacaftor nicht nachgewiesen werden.

In Teil 2 von Studie 5 betrug die mittlere (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 %).

Tabelle 3. 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 Mittelwert (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 des Chloridgehalts des Schweißes (mmol/l)	Absolute Veränderung des FEV ₁ in Prozent des Sollwerts (Prozentpunkte)
	in Woche 8	in Woche 8
G1244E (5)	-55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
G1349D (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
G178R (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
G551S (2)	-68†	3†
G970R (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
S1251N (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
S1255P (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
S549N (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
S549R (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 des Chloridgehalts im Schweiß.

Tabelle 4. 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 (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.

Bei der Nachkontrolle 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Ivacaftor betrug die mittlere (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 (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 (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

Parallelsgruppenstudie 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 ≥ 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 4 zeigt die Ergebnisse der mittleren (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.

Ein Vergleich der mittleren (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 (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 war die auf das Jahr umgerechnete Rate an Lungenexazerbationen in der anfänglichen Studie, in welcher die Patienten Ivacaftor erhielten (0,48 Ereignisse/Jahr von Tag 1 bis Woche 48 und 0,67 Ereignisse/Jahr von Woche 48 bis 96), niedriger 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).

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 Wirksamkeitseindpunkt) 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 im Alter zwischen 6 und 11 Jahren (8 Patienten, die Placebo erhielten, und 9 Patienten, die Ivacaftor erhielten) konnte in der Placebogruppe eine Verbesserung des mittleren FEV₁ in Prozent des Sollwerts von 94,0 % zur Baseline auf 98,4 % nach der Baseline gezeigt werden; in der Ivacaftor-Gruppe fiel das mittlere FEV₁ dagegen geringfügig von 97,5 % zur Baseline auf 96,2 % insgesamt nach der Baseline ab. Die mittlere absolute Veränderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline betrug –2,8 Prozentpunkte in der Ivacaftor-Gruppe und 3,5 Prozentpunkte in der Placebogruppe. Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo betrug –6,3 Prozentpunkte (95 % KI – 12,0; –0,7). Für Teilnehmer zwischen 12 und 17 Jahren wurde keine statistische Auswertung durchgeführt, da in dieser Studie nur 2 Patienten eingeschlossen waren.

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 – 0,8; 1,2).

Zu den sekundären Wirksamkeitsvariablen gehörten die absolute Veränderung der Chloridkonzentration des Schweißes nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zur Baseline, absolute Veränderung des BMI nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zur Baseline, absolute Veränderung in der respiratorischen Domäne des CFQ-R über 24 Wochen Behandlung und Zeit bis zur ersten Lungenexazerbation. Es wurden zwischen Ivacaftor und Placebo keine Behandlungsunterschiede mit Ausnahme der respiratorischen Domäne des CFQ-R (der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo über 24 Wochen betrug 8,4 [2,2; 14,6] Punkte) und der mittleren Veränderung der Chloridkonzentration des Schweißes im Vergleich zur Baseline festgestellt (siehe Pharmakodynamische Wirkungen).

Kinder und Jugendliche

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

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

Ivacaftor ist bei beiden Formulierungen, d.h. Tabletten und Granulat, ähnlich.

Verteilung

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

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

Biotransformation

Ivacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird Ivacaftor primär durch CYP3A4 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 Fünftel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird nicht als pharmakologisch aktiv angesehen.

Elimination

Nach oraler Gabe 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 (± SD) für eine Einzeldosis von 150 mg bei gesunden Probanden betrug 17,3 (8,4) l/h.

Dosis/Zeit-Proportionalität

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

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 [± SD] von 735 [331] ng/ml), jedoch einen ungefähr zweifachen Anstieg der Ivacaftor-AUC_{0-∞} (Mittelwert [± SD] von 16.800 [6.140] ng·h/ml) auf. Simulationen für die Vorhersage der Exposition gegenüber 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. Daher wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion eine auf 150 mg einmal täglich reduzierte Dosierung empfohlen. Die Auswirkungen einer leicht eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A, Score 5 bis 6) auf

die Pharmakokinetik von Ivacaftor wurden zwar nicht untersucht, doch ist davon auszugehen, dass der Anstieg der Ivacaftor-AUC_{0-∞} weniger als das Doppelte beträgt. Daher ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) wurden keine Studien durchgeführt, jedoch ist davon auszugehen, dass die Exposition höher sein dürfte als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Die Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird deshalb nur empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In diesen Fällen ist mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag zu beginnen. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Pharmakokinetische Studien mit Ivacaftor wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht durchgeführt. In einer humanpharmakokinetischen Studie fand sich eine minimale Elimination von Ivacaftor und seinen Metaboliten mit dem Urin (lediglich 6,6 % der Gesamtradioaktivität wurden im Urin wiedergefunden). Die Ausscheidung von Ivacaftor als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin war vernachlässigbar (weniger als 0,01 % nach oraler Einmalgabe von 500 mg). Daher werden für Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassungen empfohlen. Allerdings wird bei der Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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 5 nach Altersgruppen aufgelistet. 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.

Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts auf die Ivacaftor-Pharmakokinetik wurde populationspharmakokinetisch an Daten aus klinischen Studien mit Ivacaftor untersucht. Geschlechtsbedingte Dosisanpassungen sind nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in nicht-klinischen Studien wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit über der maximalen humantherapeutischen Exposition liegend angesehen wurden, was eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung anzeigt.

Ivacaftor bewirkte eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf hERG (human ether-a-go-go related gene) Tail-Ströme,

Tabelle 5. Mittlere (SD) Exposition gegenüber Ivacaftor nach Altersgruppe

Altersgruppe	Dosis	C _{min, ss} (ng/ml)	AUC _{τ, ss} (ng.h/ml)
2- bis 5-Jährige (< 14 kg)	50 mg alle 12 Std.	577 (317)	10500 (4260)
2- bis 5-Jährige (≥ 14 kg bis < 25 kg)	75 mg alle 12 Std.	629 (296)	11300 (3820)
6- bis 11-Jährige (≥ 14 kg bis < 25 kg)	75 mg alle 12 Std.	641 (329)	10760 (4470)
6- bis 11-Jährige (≥ 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 (≥ 18-Jährige)	150 mg alle 12 Std.	701 (317)	10700 (4100)

mit einer IC₁₅ von 5,5 µM, die vergleichbar ist mit der C_{max} (5,0 µM) für Ivacaftor in der therapeutischen Dosis. Jedoch wurde in einer telemetrischen Studie an Hunden mit Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg oder bei EKG-Messungen an Hunden in Studien mit Mehrfachverabreichung mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag keine Ivacaftor-induzierte QT-Verlängerung beobachtet (C_{max} nach 365 Tagen = 36,2 bis 47,6 µM). Ivacaftor bewirkte einen dosisabhängigen, jedoch nur vorübergehenden Anstieg der Blutdruckparameter bei Hunden in oralen Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg.

Ivacaftor hatte bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 bzw. 100 mg/kg/Tag keine toxischen Wirkungen auf das Reproduktionssystem. Bei weiblichen Tieren waren höhere Dosierungen mit einer Reduktion des Gesamtfertilitätsindex, der Anzahl der Trächtigkeiten, der Anzahl der Corpora lutea und Implantationsstellen sowie Veränderungen im Östruszyklus assoziiert. Bei männlichen Tieren wurden geringfügige Abnahmen der Samenbläschengewichte beobachtet.

Bei oraler Verabreichung an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogenese- und fetalen Entwicklung in Dosen, die zu Expositionen von etwa dem 6- bis 12-Fachen der Exposition bei humantherapeutischen Dosen führten, war Ivacaftor nicht teratogen. In maternaltoxischen Dosen bewirkte Ivacaftor bei Ratten Abnahmen des fetalen Körpergewichts sowie ein vermehrtes Auftreten zervikaler Rippen, hypoplastischer Rippen, welliger Rippen und Unregelmäßigkeiten des Sternums, einschließlich Fusionen. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Ivacaftor bewirkte keine Entwicklungsdefekte bei den Nachkommen trächtiger Ratten, die ab der Trächtigkeit bis zur Geburt und Entwöhnung mit 100 mg/kg/Tag peroral behandelt wurden. Höhere Dosierungen bewirkten eine 92 %ige bzw. 98 %ige Reduktion der Überlebens- und Laktationsindizes sowie Abnahmen des Körpergewichts der Jungtiere.

Bei juvenilen Ratten, die ab dem 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt mit Dosen von 10 mg/kg/Tag und höher (die zu Expositionen vom 0,22-Fachen der Exposition beim Menschen bei der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis basierend auf der

systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Metaboliten führten; die Expositionen wurden anhand einer nicht-kompartimentellen Analyse [NCA] der Plasmakonzentrationen von allen Patienten in Studie 5 ermittelt) behandelt worden waren, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Tag der Trächtigkeit behandelt worden waren, bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer gewissen Exposition unterlagen, bei 7 Wochen alten Ratten oder bei 4 bis 5 Monate alten Hundewelpen nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Zweijährige Studien an Mäusen und Ratten zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials von Ivacaftor belegten, dass Ivacaftor bei keiner der beiden Spezies kanzerogen war. Die Ivacaftor-Expositionen im Plasma von Mäusen waren bei der nicht-kanzerogenen Dosierung (200 mg/kg/Tag, höchste untersuchte Dosierung) ungefähr 4- bis 7-mal höher als die beim Menschen nach Behandlung mit Ivacaftor gemessene Exposition. Die Ivacaftor-Expositionen im Plasma von Ratten waren bei der nicht-kanzerogenen Dosierung (50 mg/kg/Tag, höchste untersuchte Dosierung) ungefähr 17- bis 31-mal höher als die beim Menschen nach Behandlung mit Ivacaftor gemessene Exposition.

Die Prüfung auf Genotoxizität in einer Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests verlief negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titanoxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)
Carnaubawachs

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

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 Polypropylenverschluss mit folienbeschichteter Induktionsversiegelung und Molekularsieb-Trockenmittel verpackt.

Die folgenden Packungsgrößen stehen zur Verfügung:

- Blisterpackung mit 56 Filmtabletten
- Flasche mit 56 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0) 1923 437672

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/782/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt