

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ivacaftor Intas 150 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ivacaftor.

#### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 165 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Ovale, biconvexe filmomhulde tabletten, wit tot gebroken wit, met afgeschuinde randen, bedrukt met de letters 'N' en 'U' in reliëf aan beide zijden van de breuklijn aan één kant en zonder opdruk aan de andere kant. De afmetingen van de tablet zijn ongeveer 16,7 mm × 8,2 mm.

De tablet kan in gelijke dosissen worden verdeeld.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ivacaftor Intas tabletten zijn geïndiceerd:

- als monotherapie voor de behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van 25 kg of meer met cystische fibrose (CF), die een *R117H-CFTR*-mutatie of één van de volgende 'gating-' (klasse-III-)mutaties in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*-gen hebben: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* of *S549R* (zie rubriek 4.4 en 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Ivacaftor Intas dient uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van cystische fibrose. Wanneer het genotype van de patiënt niet bekend is, dient alvorens te beginnen met de behandeling een accurate en gevalideerde genotyperingsmethode te worden uitgevoerd om de aanwezigheid van een geïndiceerde mutatie in het *CFTR*-gen (zie rubriek 4.1) te bevestigen. De fase van de poly-T-variant die met de *R117H*-mutatie wordt geïdentificeerd, dient te worden bepaald conform lokale klinische aanbevelingen.

#### Dosering

Volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder

De aanbevolen dosis is één tablet van 150 mg, oraal in te nemen om de 12 uur (totale dagelijkse dosis is 300 mg) met vetrijk voedsel (zie Wijze van toediening).

#### *Vergeeten dosis*

Als er 6 uur of minder is verstreken sinds de vergeten ochtend- of avonddosis, moet de patiënt worden geadviseerd de vergeten dosis zo snel mogelijk in te nemen en vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke,

geplande tijdstip in te nemen. Indien meer dan 6 uur verstreken is sinds het tijdstip waarop de dosis doorgaans wordt ingenomen, moet de patiënt worden geïnstrueerd om te wachten tot de volgende, geplande dosis.

#### Gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers

Bij gelijktijdige toediening met sterke remmers van CYP3A dient de dosis Ivacaftor Intas te worden verlaagd tot 150 mg tweemaal per week (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Bij gelijktijdige toediening met matige remmers van CYP3A dient de dosis Ivacaftor Intas te worden verlaagd tot 150 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4 en 4.5).

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over oudere patiënten die met ivacaftor werden behandeld. Een specifieke dosisaanpassing voor deze patiëntenpopulatie wordt niet nodig geacht (zie rubriek 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Het is raadzaam voorzichtig te zijn bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan of gelijk aan 30 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) is geen dosisaanpassing nodig.

Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) of een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) moet de dosis ivacaftor worden aangepast zoals beschreven in Tabel 1 (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Tabel 1: Doseringsadvies voor patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis

Leeftijd/ gewicht	Matig (Child-Pugh-klasse B)	Ernstig (Child-Pugh-klasse C)
<b>Ivacaftor als monotherapie</b>		
6 jaar en ouder, ≥ 25 kg	Eén ochtendtablet ivacaftor 150 mg eenmaal daags.  Geen avonddosis ivacaftor.	<b>Gebruik wordt niet aanbevolen</b> , tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's.  Bij gebruik, één ochtendtablet ivacaftor 150 mg om de andere dag of minder vaak in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid.  Geen avonddosis ivacaftor.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ivacaftor als monotherapie zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 1 maand of bij kinderen jonger dan 6 maanden die te vroeg geboren zijn (minder dan 37 weken zwangerschap). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar van patiënten jonger dan 6 jaar met een *R117H*-mutatie in het *CFTR*-gen. De beschikbare gegevens van patiënten van 6 jaar en ouder worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden de tabletten in hun geheel door te slikken. De tabletten mogen vóór het doorslikken niet gekauwd, fijngemaakt of gebroken worden omdat er momenteel geen klinische gegevens beschikbaar zijn die andere toedieningswijzen ondersteunen.

Ivacaftor tabletten dienen te worden ingenomen met vetbevattend voedsel.

Voedsel of drank die grapefruit bevat, dient te worden vermeden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.5).

### 4.3 Contra-indicaties

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

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alleen patiënten met CF die een *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* ‘gating-’ (klasse-III-), *G970R* of *R117H*-mutatie in ten minste één allel van het *CFTR*-gen hadden, werden opgenomen in onderzoeken 1, 2, 5 en 6 (zie rubriek 5.1).

In onderzoek 5 werden vier patiënten met de *G970R*-mutatie opgenomen. Bij drie van de vier patiënten was de verandering in de zweetchloridetest  $< 5$  mmol/l en deze groep toonde geen klinisch relevante verbetering in FEV<sub>1</sub> na 8 weken behandeling. Bij patiënten met de *G970R*-mutatie van het *CFTR*-gen kon de klinische werkzaamheid niet worden vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheidsresultaten uit een fase 2-onderzoek bij patiënten met CF die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen toonden geen statistisch significant verschil in FEV<sub>1</sub> aan gedurende een 16 weken durende behandeling met ivacaftor in vergelijking met placebo (zie rubriek 5.1). Daarom wordt het gebruik van ivacaftor als monotherapie bij deze patiënten niet aanbevolen.

Voor patiënten met een *R117H-7T*-mutatie die gepaard ging met minder ernstige ziekte waren er minder aanwijzingen voor een positief effect van ivacaftor in onderzoek 6 (zie rubriek 5.1).

#### Verhoogde transaminasen en leverletsel

Matige verhogingen van transaminase (alanineaminotransferase [ALAT] of aspartaataminotransferase [ASAT]) komen vaak voor bij patiënten met CF. Transaminaseverhogingen zijn waargenomen bij sommige patiënten die met ivacaftor werden behandeld. Voor alle patiënten met een voorgeschiedenis van leverziekte of transaminaseverhogingen moet een frequentere controle van de leverfunctietests overwogen worden. In het geval van significante transaminaseverhogingen (bijv. patiënten met ALAT of ASAT  $> 5 \times$  de bovengrens van de normaalwaarde (ULN), of ALAT of ASAT  $> 3 \times$  ULN met bilirubine  $> 2 \times$  ULN) moet de toediening worden onderbroken en dienen de laboratoriumonderzoeken nauwlettend te worden gevolgd totdat de afwijkingen zijn verdwenen. Na normalisatie van de transaminaseverhogingen moeten de voordelen en risico's van hervatting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

#### Leverfunctiestoornis

Het gebruik van ivacaftor wordt niet aanbevolen bij patiënten in de leeftijd van 6 jaar en ouder met een ernstige leverfunctiestoornis, tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen groter zijn dan de risico's (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

#### Nierfunctiestoornis

Het is raadzaam voorzichtig te zijn met het gebruik van ivacaftor bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

#### Mutaties die waarschijnlijk niet reageren op een behandeling met een modulator

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

CFTR-modulator.

#### Patiënten na orgaantransplantatie

Ivacaftor is niet onderzocht bij patiënten met CF die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. Gebruik bij transplantatiepatiënten wordt daarom niet aanbevolen. Voor interacties met ciclosporine of tacrolimus, zie rubriek 4.5.

#### Interacties met geneesmiddelen

##### *CYP3A-inductoren*

De blootstelling aan ivacaftor neemt aanzienlijk af door gelijktijdig gebruik van CYP3A-inductoren, wat mogelijk tot het verlies van werkzaamheid van ivacaftor kan leiden. Daarom wordt gelijktijdige toediening van ivacaftor met sterke CYP3A-inductoren niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

##### *CYP3A-remmers*

De blootstelling aan ivacaftoren neemt toe bij gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A-remmers. De dosis ivacaftor moet worden aangepast bij gelijktijdig gebruik met sterke of matige CYP3A-remmers (zie Tabel 2 in rubriek 4.2 en rubriek 4.5).

#### Pediatrische patiënten

Gevallen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglenzen/cataract zonder impact op het gezichtsvermogen zijn gemeld bij pediatrische patiënten die behandeld werden met ivacaftor en met ivacaftor-bevattende behandelingschema's. Hoewel in sommige gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals het gebruik van corticosteroiden en blootstelling aan straling), kan een mogelijk risico verbonden met de behandeling met ivacaftor niet worden uitgesloten. Bij pediatrische patiënten die met de ivacaftorbehandeling starten, is oftalmologisch onderzoek voorafgaand aan en tijdens de behandeling aanbevolen (zie rubriek 5.3).

#### Hulpstoffen met bekend effect

##### *Lactose*

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

##### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Ivacaftor is een substraat van CYP3A4 en CYP3A5. Het is een zwakke remmer van CYP3A en P-glycoproteïne (P-gp) en een potentiële remmer van CYP2C9. Uit in-vitro-onderzoek is gebleken dat ivacaftor geen substraat is voor P-gp.

#### Geneesmiddelen die de farmacokinetiek van ivacaftor beïnvloeden

##### *CYP3A-inductoren*

Door gelijktijdige toediening van ivacaftor met rifampicine, een sterke CYP3A-inductor, werd de blootstelling aan ivacaftor (AUC) met 89% verlaagd en werd de blootstelling aan hydroxymethyl-ivacaftor (M1) in mindere mate dan ivacaftor verlaagd.

Gelijktijdige toediening van ivacaftor met sterke CYP3A-inductoren, zoals rifampicine, rifabutine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*), wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen wanneer ivacaftor wordt gebruikt met matige of zwakke inductoren van CYP3A.

#### *CYP3A-remmers*

Ivacaftor is een gevoelig CYP3A-substraat. Door gelijktijdige toediening met ketoconazol, een sterke CYP3A-remmer, werd de blootstelling aan ivacaftor 8,5 keer verhoogd (gemeten als oppervlakte onder de curve [AUC]) en werd blootstelling aan M1 in mindere mate verhoogd dan ivacaftor. Een verlaging van de ivacaftor-dosis wordt aanbevolen voor gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromycine en claritromycine (zie Tabel 2 in rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Door gelijktijdige toediening met fluconazol, een matige CYP3A-remmer, werd de blootstelling aan ivacaftor 3 keer verhoogd en werd de blootstelling aan M1 in mindere mate verhoogd dan ivacaftor. Een verlaging van de dosis ivacaftor wordt aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig matige CYP3A-remmers, zoals fluconazol, erytromycine en verapamil, innemen (zie rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van ivacaftor met grapefruitsap, dat één of meer componenten bevat die CYP3A matig remmen, kan de blootstelling aan ivacaftor verhogen. Voedsel of drank die grapefruit bevat, dient te worden vermeden tijdens behandeling met ivacaftor (zie rubriek 4.2).

#### *Mogelijke interactie van ivacaftor met transporteiwitten*

Uit *in-vitro*-onderzoek is gebleken dat ivacaftor geen substraat is voor OATP1B1 of OATP1B3. *In vitro* zijn ivacaftor en de metabolieten ervan substraten van BCRP. Door de hoge intrinsieke permeabiliteit en beperkte waarschijnlijkheid dat ivacaftor intact wordt uitgescheiden, wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van BCRP-remmers de blootstelling aan ivacaftor en M1-IVA niet wijzigt, terwijl elke mogelijke wijziging van de blootstelling aan M6-IVA naar verwachting niet klinisch relevant is.

#### *Ciprofloxacin*

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met ivacaftor had geen invloed op de blootstelling van ivacaftor. Dosisaanpassing is niet nodig wanneer ivacaftor gelijktijdig wordt toegediend met ciprofloxacin.

#### Geneesmiddelen die door ivacaftor worden beïnvloed

Toediening van ivacaftor kan de systemische blootstelling verhogen aan geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van CYP2C9 en/of P-gp en/of CYP3A, waardoor het therapeutische effect en de bijwerkingen ervan kunnen toenemen of langer kunnen aanhouden.

#### *CYP2C9-substraten*

Ivacaftor kan CYP2C9 remmen. Daarom wordt controle van de International Normalised Ratio (INR) aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening van warfarine met ivacaftor. Andere geneesmiddelen waaraan de blootstelling verhoogd kan zijn, zijn glimepiride en glipizide. Deze geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt.

#### *Digoxine en andere P-gp substraten*

Gelijktijdige toediening met digoxine, een gevoelig P-gp substraat, resulteerde in een 1,3-voudige verhoging van de blootstelling aan digoxine, wat overeenkomt met een zwakke remming van P-gp door ivacaftor. Toediening van ivacaftor kan de systemische blootstelling verhogen aan geneesmiddelen die gevoelige substraten van P-gp zijn, waardoor het therapeutische effect en de bijwerkingen ervan kunnen toenemen of langer kunnen aanhouden. Bij gelijktijdig gebruik met digoxine of andere substraten van P-gp met een smalle therapeutische index, zoals ciclosporine, everolimus, sirolimus of tacrolimus, is voorzichtigheid geboden en wordt controle op passende wijze aanbevolen.

#### *CYP3A-substraten*

Door gelijktijdige toediening met (oraal) midazolam, een gevoelig CYP3A-substraat, werd de blootstelling aan midazolam 1,5 keer verhoogd, dit komt overeen met een zwakke remming van CYP3A door ivacaftor. Er is geen

dosisaanpassing nodig van CYP3A-substraten zoals midazolam, alprazolam, diazepam of triazolam wanneer deze middelen gelijktijdig met ivacaftor worden toegediend.

#### *Hormonale anticonceptiva*

Ivacaftor is onderzocht in combinatie met een oraal anticonceptivum dat oestrogeen/progesteron bevat en bleek geen significant effect te hebben op de blootstelling aan het orale anticonceptivum. Daarom is dosisaanpassing van orale anticonceptiva niet nodig.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van ivacaftor bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van ivacaftor tijdens de zwangerschap te vermijden.

#### Borstvoeding

Uit beperkte gegevens blijkt dat ivacaftor in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met ivacaftor moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

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

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ivacaftor heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ivacaftor kan duizeligheid veroorzaken (zie rubriek 4.8) en daarom dient patiënten die duizeligheid ondervinden, te worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot de symptomen afnemen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen die werden ondervonden door patiënten van 6 jaar en ouder die ivacaftor toegediend kregen, zijn hoofdpijn (23,9%), orofaryngeale pijn (22,0%), bovenste luchtweginfectie (22,0%), neusverstopping (20,2%), abdominale pijn (15,6%), nasofaryngitis (14,7%), diarree (12,8%), duizeligheid (9,2%), huiduitslag (12,8%) en bacteriën in sputum (12,8%). Transaminaseverhogingen kwamen voor bij 12,8% van patiënten behandeld met ivacaftor versus 11,5% van met placebo behandelde patiënten.

Bij patiënten in de leeftijd van 2 tot 6 jaar waren de vaakst voorkomende bijwerkingen neusverstopping (26,5%), bovenste luchtweginfectie (23,5%), transaminaseverhogingen (14,7%), huiduitslag (11,8%) en bacteriën in sputum (11,8%).

Ernstige bijwerkingen waren onder meer abdominale pijn (0,9%) en transaminaseverhogingen (1,8%) bij patiënten die ivacaftor toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die met ivacaftor monotherapie werden waargenomen in klinische onderzoeken (placebogecontroleerde en niet-placebogecontroleerde onderzoeken) waarin de duur van de blootstelling aan ivacaftor varieerde van 16 weken tot 144 weken. De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 2: Bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie	zeer vaak
	Nasofaryngitis	zeer vaak
	Rhinitis	vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	zeer vaak
	Duizeligheid	zeer vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorpijn	vaak
	Oorongemak	vaak
	Tinnitus	vaak
	Trommelvlieshyperemie	vaak
	Vestibulaire aandoening	vaak
	Verstopt oor	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Orofaryngeale pijn	zeer vaak
	Neusverstopping	zeer vaak
	Sinusverstopping	vaak
	Faryngeaal erytheem	vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Abdominale pijn	zeer vaak
	Diarree	zeer vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminaseverhogingen	zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	zeer vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstgezwel	vaak
	Borstontsteking	soms
	Gynaecomastie	soms
	Tepelaandoening	soms
	Tepelpijn	soms
Onderzoeken	Bacteriën in sputum	zeer vaak

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Transaminaseverhogingen*

Tijdens de 48 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken 1 en 2 met ivacaftor als monotherapie bij patiënten van 6 jaar en ouder was de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT)  $> 8$ ,  $> 5$  of  $> 3 \times$  ULN respectievelijk 3,7%, 3,7% en 8,3% bij met ivacaftor behandelde patiënten en 1,0%, 1,9% en 8,7% bij met placebo behandelde patiënten. Twee patiënten, één die placebo en één die ivacaftor kreeg, stopten definitief met de behandeling in verband met verhoogde transaminasen, beiden hadden  $> 8 \times$  ULN. Geen enkele met ivacaftor behandelde patiënt heeft een transaminaseverhoging  $> 3 \times$  ULN in combinatie met verhoogde totaalbilirubine  $1,5 \times$  ULN ondervonden. Bij met ivacaftor behandelde patiënten verdwenen de meeste transaminaseverhogingen tot maximaal  $5 \times$  ULN zonder onderbreking van de behandeling. De toediening van ivacaftor werd bij de meeste patiënten met transaminaseverhogingen  $> 5 \times$  ULN onderbroken. In alle gevallen waarbij de toediening van ivacaftor werd onderbroken in verband met verhoogde transaminasen en vervolgens hervat, was deze hervatting succesvol (zie rubriek 4.4).

In de postmarketingfase zijn gevallen gemeld van stopzetting van de behandeling wegens verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.4).

### Pediatrische patiënten

De veiligheid van ivacaftor als monotherapie gedurende 24 weken werd geëvalueerd bij 43 patiënten van 1 maand tot 24 maanden (van wie 7 jonger dan 4 maanden), 34 patiënten van 2 tot 6 jaar, 61 patiënten van 6 tot 12 jaar en 94 patiënten van 12 tot 18 jaar.

Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij pediatrische patiënten en ook bij volwassen patiënten.

De incidentie van transaminaseverhogingen (ALAT of ASAT) waargenomen in onderzoeken 2, 5 en 6 (patiënten van 6 tot 12 jaar), onderzoek 7 (patiënten van 2 tot 6 jaar), en onderzoek 8 (patiënten van 1 maand tot 24 maanden) is beschreven in Tabel 3. In de placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van transaminaseverhogingen vergelijkbaar tussen de behandeling met ivacaftor (15,0%) en placebo (14,6%). De piek-LFT-verhogingen waren doorgaans hoger bij pediatriche patiënten dan bij oudere patiënten. Bij alle populaties normaliseerden de piek-LFT-verhogingen tot de uitgangswaarden na onderbreking van de behandeling en in bijna alle gevallen waarin de toediening van ivacaftor werd onderbroken wegens verhoogde transaminasen en vervolgens hervat, was deze hervatting succesvol (zie rubriek 4.4). Er werden gevallen waargenomen die wijzen op positieve 'rechallenge'. In onderzoek 7 werd ivacaftor definitief stopgezet bij één patiënt. In onderzoek 8 had een patiënt van 1 maand oud (14,3%) in het cohort patiënten van 1 maand tot 4 maanden transaminasewaarden van ALAT > 8 × ULN en ASAT > 3 tot ≤ 5 × ULN, wat leidde tot stopzetting van de behandeling met ivacaftor (zie rubriek 4.4 voor de behandeling van verhoogde transaminasen).

**Tabel 3: Transaminaseverhogingen bij patiënten van 1 maand tot < 12 jaar behandeld met ivacaftor als monotherapie**

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor overdosering met ivacaftor. Behandeling van overdosering omvat algemene ondersteunende maatregelen, inclusief monitoren van vitale functies, leverfunctietests en observatie van de klinische status van de patiënt.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: andere respiratoire middelen, ATC-code: R07AX02

### Werkingsmechanisme

Ivacaftor is een potentiator van het CFTR-eiwit, d.w.z. *in vitro* verhoogt ivacaftor CFTR-kanaal-'gating'

waardoor chloridetransport wordt versterkt in gespecificeerde ‘gating’-mutaties (zoals vermeld in rubriek 4.1) met verminderde ‘open probabiteit’ van het kanaal in vergelijking met normale CFTR. Ivacaftor versterkte ook de ‘open probabiteit’ van *R117H-CFTR*, een mutatie die zowel een lage ‘open probabiteit’ (gating) als verminderde kanaalstroomamplitude (geleidingswaarde) heeft. De *G970R*-mutatie veroorzaakt een *splicing defect* waardoor er weinig tot geen CFTR-eiwit op het celoppervlak aanwezig is. Dit kan een verklaring zijn voor de resultaten die bij proefpersonen met deze mutatie in onderzoek 5 zijn waargenomen (zie Farmacodynamische effecten en Klinische werkzaamheid en veiligheid).

*In-vitro*-responsen die in patch-clamp experimenten met een enkel kanaal werden vastgesteld met behulp van membraanpatches afkomstig van knaagdiercellen die mutante CFTR-vormen tot expressie brachten, komen niet noodzakelijkerwijs overeen met de farmacodynamische respons *in vivo* (bijv. zweetchloride) of het klinische voordeel. Het exacte mechanisme dat ertoe leidt dat ivacaftor de ‘gating’-activiteit van normale en sommige mutante CFTR-vormen in dit systeem versterkt, is nog niet volledig opgehelderd.

### Farmacodynamische effecten

Bij onderzoeken 1 en 2 bij patiënten met de *G551D*-mutatie in één allel van het *CFTR*-gen, leidde ivacaftor tot snelle (15 dagen), aanzienlijke (de gemiddelde verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was respectievelijk -48 mmol/l [95%-BI: -51; -45] en -54 mmol/l [95%-BI: -62; -47]) en voortdurende (tot en met 48 weken) verminderingen van de zweetchlorideconcentratie.

In deel 1 van onderzoek 5 bij patiënten met een niet-*G551D*-‘gating’-mutatie in het *CFTR*-gen veroorzaakte de behandeling met ivacaftor een snelle (15 dagen) en aanzienlijke gemiddelde verandering in zweetchloride van -49 mmol/l (95%-BI: -57; -41) vanaf de uitgangssituatie tot en met 8 weken behandeling. Bij patiënten met de *G970R-CFTR*-mutatie bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in zweetchloride in week 8 echter -6,25 (6,55) mmol/l. In deel 2 van het onderzoek werden resultaten waargenomen die vergelijkbaar waren met deel 1. Tijdens het opvolgingsbezoek op week 4 (4 weken na de laatste toediening van ivacaftor) benaderden de gemiddelde zweetchlorideconcentraties in elke groep de concentraties die gemeten werden vóór aanvang van de behandeling.

In onderzoek 6 bij patiënten van 6 jaar of ouder met CF die een *R117H*-mutatie in het *CFTR*-gen hadden, bedroeg het behandelingsverschil voor de gemiddelde verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met 24 weken behandeling -24 mmol/l (95%-BI: -28; -20). In subgroepanalyses naar leeftijd was het behandelingsverschil -21,87 mmol/l (95%-BI: -26,46; -17,28) bij patiënten van 18 jaar of ouder, en -27,63 mmol/l (95%-BI: -37,16; -18,10) bij patiënten in de leeftijd van 6 tot 11 jaar. Twee patiënten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar werden in dit onderzoek opgenomen.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Onderzoek 1 en 2: onderzoeken bij patiënten met CF die *G551D*-‘gating’-mutaties hebben

De werkzaamheid van ivacaftor is geëvalueerd in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken in meerdere centra met klinisch stabiele patiënten met CF die de *G551D*-mutatie in het *CFTR*-gen op ten minste één allel hadden en bij wie  $FEV_1 \geq 40\%$  was voorspeld.

Patiënten in beide onderzoeken werden 1:1 gerandomiseerd om gedurende 48 weken hetzij 150 mg ivacaftor hetzij placebo om de 12 uur met vetbevattend voedsel toegediend te krijgen als aanvulling op hun voorgeschreven behandelingen voor CF (bijv. tobramycine, dornase alfa). Het gebruik van inhalatietherapie met hypertone natriumchloride was niet toegestaan.

In onderzoek 1 werden 161 patiënten van 12 jaar of ouder geëvalueerd; 122 (75,8%) patiënten hadden de *F508del*-mutatie in het tweede allel. Bij aanvang van het onderzoek gebruikten patiënten in de placebogroep sommige geneesmiddelen in een hogere frequentie dan de ivacaftorgroep. Deze geneesmiddelen omvatten dornase alfa (73,1% versus 65,1%), salbutamol (53,8% versus 42,2%), tobramycine (44,9% versus 33,7%) en salmeterol/fluticason (41,0% versus 27,7%). In de uitgangssituatie was de gemiddelde voorspelde  $FEV_1$  63,6% (bereik: 31,6% tot 98,2%) en de gemiddelde leeftijd was 26 jaar (bereik: 12 tot 53 jaar).

In onderzoek 2 werden 52 patiënten geëvalueerd die tijdens de screening 6 tot 11 jaar waren; gemiddeld (SD) lichaamsgewicht was 30,9 (8,63) kg; 42 (80,8%) patiënten hadden de *F508del*-mutatie in het tweede allel. In de uitgangssituatie was de gemiddelde voorspelde FEV<sub>1</sub> 84,2% (bereik: 44,0% tot 133,8%) en de gemiddelde leeftijd was 9 jaar (bereik: 6 tot 12 jaar); 8 (30,8%) patiënten in de placebogroep en 4 (15,4%) patiënten in de ivacaftorgroep hadden een FEV<sub>1</sub> minder dan 70% voorspeld in de uitgangssituatie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt in beide onderzoeken was de gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> tot en met 24 weken behandeling.

Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was 10,6 procentpunten (8,6; 12,6) in onderzoek 1 en 12,5 procentpunten (6,6; 18,3) in onderzoek 2. Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde relatieve verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was 17,1% (13,9; 20,2) in onderzoek 1 en 15,8% (8,4; 23,2) in onderzoek 2. De gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 in FEV<sub>1</sub> (l) was 0,37 l bij de ivacaftorgroep en 0,01 l bij de placebogroep in onderzoek 1 en 0,30 l in de ivacaftorgroep en 0,07 l in de placebogroep in onderzoek 2. In beide onderzoeken waren verbeteringen in FEV<sub>1</sub> snel in aanvang (dag 15) en duurzaam tot en met 48 weken.

Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 bij patiënten van 12 tot 17 jaar in onderzoek 1 was 11,9 procentpunten (5,9; 17,9). Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 bij patiënten met voorspelde FEV<sub>1</sub> hoger dan 90% in de uitgangssituatie in onderzoek 2 was 6,9 procentpunten (-3,8; 17,6).

De resultaten voor klinisch relevante secundaire eindpunten worden getoond in Tabel 4.

**Tabel 4: Effect van ivacaftor op andere werkzaamheidseindpunten in onderzoeken 1 en 2**

Eindpunt	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
	Behandelingsverschil <sup>a</sup> (95%-BI)	P-waarde	Behandelingsverschil <sup>a</sup> (95%-BI)	P-waarde
<b>Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in CFQ-R<sup>b</sup>-respiratoire domeinscore (punten)<sup>c</sup></b>				
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
<b>Relatief risico van pulmonale exacerbatie</b>				
Tot en met week 24	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Tot en met week 48	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in lichaamsgewicht (kg)</b>				
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
<b>Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
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
<b>Gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie in z-scores</b>				
Gewicht naar leeftijd z-score in week 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI naar leeftijd z-score in week 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

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

<sup>a</sup> Behandelingsverschil = effect van ivacaftor - effect van placebo.

<sup>b</sup> CFQ-R: Herziene cystische fibrose vragenlijst is een ziekte-specifieke maat voor de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven voor CF.

<sup>c</sup> Gegevens uit onderzoek 1 werden samengevoegd uit CFQ-R voor volwassenen/adolescenten en CFQ-R voor kinderen van 12 tot 13 jaar; gegevens uit onderzoek 2 werden verkregen uit CFQ-R voor kinderen van 6 tot 11 jaar.

<sup>d</sup> Hazardratio voor tijd tot eerste pulmonale exacerbatie.

<sup>e</sup> Bij proefpersonen jonger dan 20 jaar (CDC-groeitabellen).

#### Onderzoek 5: onderzoek bij CF-patiënten met niet-G551D-‘gating’-mutaties

Onderzoek 5 was een uit twee delen bestaand, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd cross-over fase 3-onderzoek (deel 1) gevolgd door een open-label extensieperiode van 16 weken (deel 2) ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor bij CF-patiënten van 6 jaar en ouder met een *G970R*- of niet-*G551D*-‘gating’-mutatie in het *CFTR*-gen (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* of *G1349D*).

In deel 1 werden de patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar ofwel 150 mg ivacaftor ofwel placebo om de 12 uur toegediend met vetbevattend voedsel gedurende 8 weken naast hun voorgeschreven CF-behandelingen en gevolgd door de andere behandeling gedurende een tweede periode van 8 weken na een wash-outperiode van 4 tot 8 weken. Het gebruik van inhalatietherapie met hypertone fysiologische zoutoplossing was niet toegestaan. In deel 2 kregen alle patiënten ivacaftor zoals aangeduid in deel 1 gedurende 16 bijkomende weken. De duur van de voortgezette behandeling met ivacaftor bedroeg 24 weken voor de patiënten die in deel 1 gerandomiseerd waren naar de behandelingsvolgorde placebo/ivacaftor en 16 weken voor de patiënten die in deel 1 gerandomiseerd waren naar de behandelingsvolgorde ivacaftor/placebo.

Negenendertig patiënten (gemiddelde leeftijd 23 jaar) met een voorspelde FEV<sub>1</sub> van ≥ 40% in de uitgangssituatie (gemiddelde voorspelde FEV<sub>1</sub> 78% [tussen 43% en 119%]) werden in het onderzoek opgenomen. Tweeënzestig procent (24/39) van hen was drager van de *F508del-CFTR*-mutatie in het tweede allel. In totaal zetten 36 patiënten de behandeling voort in deel 2 (18 per behandelingsvolgorde).

In deel 1 van onderzoek 5 was bij de patiënten die met placebo werden behandeld de gemiddelde procent voorspelde FEV<sub>1</sub> in de uitgangssituatie 79,3%, terwijl deze waarde 76,4% bedroeg bij de patiënten die met ivacaftor werden behandeld. De gemiddelde algemene waarde na de uitgangssituatie was respectievelijk 76,0% en 83,7%. De gemiddelde absolute verandering in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 (primaire werkzaamheidseindpunt) was 7,5% in de ivacaftorperiode en -3,2% in de placeboperiode. Het waargenomen behandelingsverschil (95%-BI) tussen ivacaftor en placebo was 10,7% (7,3; 14,1) (*P* < 0,0001).

Tabel 5 toont het effect van ivacaftor in de algemene populatie van onderzoek 5 (inclusief de secundaire eindpunten absolute verandering in BMI na 8 weken behandeling en absolute verandering in respiratoire domeinscore van de CFQ-R na 8 weken behandeling) en per afzonderlijke mutatie (absolute verandering in zweetchloride en in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> in week 8). Op basis van klinische (procent voorspelde FEV<sub>1</sub>) en farmacodynamische (zweetchloride) responsen op ivacaftor kon de werkzaamheid niet worden vastgesteld bij patiënten met de *G970R*-mutatie.

#### **Tabel 5: Effect van ivacaftor voor werkzaamheidsvariabelen in de algemene populatie en voor specifieke *CFTR*-mutaties**

Absolute verandering in procent voorspelde FEV <sub>1</sub>		BMI (kg/m <sup>2</sup> )	CFQ-R respiratoire domeinscore (punten)
Tot en met week 8		In week 8	Tot en met week 8
Alle patiënten (N=39) Resultaten weergegeven als gemiddelde (95%-BI) verandering vanaf de uitgangssituatie bij patiënten behandeld met ivacaftor t.o.v. patiënten behandeld met placebo:			
10,7 (7,3; 14,1)		0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)
<b>Patiënten per mutatietype (n)</b> Resultaten weergegeven als gemiddelde (minimum, maximum) verandering vanaf de uitgangssituatie bij patiënten behandeld met ivacaftor in week 8*:			
Mutatie (n)	Absolute verandering in zweetchloride (mmol/l)	Absolute verandering in procent voorspelde FEV <sub>1</sub> (procentpunten)	
	In week 8	In week 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)	

\* Er werden geen statistische tests uitgevoerd vanwege het kleine aantal patiënten per mutatie.

† Geeft de resultaten weer van de enige patiënt met de G551S-mutatie met gegevens van het meetpunt na 8 weken.

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

# Veroorzaakt een *splicing defect*, waardoor er weinig tot geen CFTR-eiwit op het celoppervlak aanwezig is.

In deel 2 van onderzoek 5 bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> na 16 weken (patiënten gerandomiseerd naar de behandelingsvolgorde ivacaftor/placebo in deel 1) voortgezette behandeling met ivacaftor 10,4% (13,2%). Tijdens het follow-upbezoek, 4 weken na toediening van de laatste dosis ivacaftor, bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> van deel 2, week 16 -5,9% (9,4%). Voor de patiënten die in deel 1 naar de behandelingsvolgorde placebo/ivacaftor gerandomiseerd waren, werd een verdere gemiddelde (SD) verandering van 3,3% (9,3%) in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> vastgesteld na de bijkomende 16 weken behandeling met ivacaftor. Tijdens het follow-upbezoek, 4 weken na toediening van de laatste dosis ivacaftor, bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> van deel 2, week 16 -7,4% (5,5%).

### Onderzoek 3: onderzoek bij patiënten met CF met de F508del-mutatie in het CFTR-gen

Onderzoek 3 (deel A) was een 16 weken durend, 4:1 gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallelgroep fase 2-onderzoek van ivacaftor (150 mg om de 12 uur) bij 140 patiënten met CF van 12 jaar en ouder die homozygoot waren voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen en bij wie FEV<sub>1</sub> ≥ 40% was voorspeld.

De gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 16 in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> (primaire werkzaamheidseindpunt) was 1,5 procentpunten in de ivacaftorgroep en -0,2 procentpunten in de placebogroep. Het geraamde behandelingsverschil voor ivacaftor versus placebo was 1,7 procentpunten (95%-BI: -0,6; 4,1); dit verschil was niet statistisch significant ( $P=0,15$ ).

### Onderzoek 4: open-label verlengd onderzoek

In onderzoek 4 werden patiënten die de behandeling in onderzoeken 1 en 2 met placebo hadden voltooid, overgeschakeld op ivacaftor, terwijl patiënten die met ivacaftor werden behandeld dit bleven toegediend krijgen gedurende ten minste 96 weken, d.w.z. de duur van de behandeling met ivacaftor was dus ten minste 96 weken voor patiënten in de placebo/ivacaftorgroep en ten minste 144 weken voor patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep.

Honderdvierenveertig (144) patiënten uit onderzoek 1 werden ingeschreven in onderzoek 4, waarvan 67 in de placebo/ivacaftorgroep en 77 in de ivacaftor/ivacaftorgroep. Achtenveertig (48) patiënten uit onderzoek 2 werden ingeschreven in onderzoek 4, waarvan 22 in de placebo/ivacaftorgroep en 26 in de ivacaftor/ivacaftorgroep.

Tabel 6 toont de resultaten van de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> voor beide patiëntengroepen. Voor de patiënten in de placebo/ivacaftorgroep is de waarde in de uitgangssituatie voor het procent voorspelde FEV<sub>1</sub> die van onderzoek 4, terwijl de waarde in de uitgangssituatie voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep die van onderzoeken 1 en 2 is.

**Tabel 6: Effect van ivacaftor op het procent voorspelde FEV<sub>1</sub> in onderzoek 4**

Oorspronkelijk onderzoek en behandelingsgroep	Duur van de ivacaftorbehandeling (weken)	Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in procent voorspelde FEV <sub>1</sub> (procentpunten)	
		N	Gemiddelde (SD)
<b>Onderzoek 1</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Onderzoek 2</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	96	21	10,5 (11,5)

\* Behandeling tijdens een geblindeerd, gecontroleerd fase 3-onderzoek van 48 weken.

<sup>†</sup> Verandering ten opzichte van de waarde in de uitgangssituatie van het vorige onderzoek na 48 weken placebobehandeling.

Bij vergelijking van de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> met de waarde in de uitgangssituatie in onderzoek 4, was de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> 0,0% (9,05) voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep (n=72) die uit onderzoek 1 kwamen en 0,6% (9,1) voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep (n=25) die uit onderzoek 2 kwamen. Dit toont aan dat de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep de verbetering in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> die in week 48 van het initiële onderzoek (dag 0 tot en met week 48) werd vastgesteld, bleven behouden tot en met week 144. Er waren geen bijkomende verbeteringen in onderzoek 4 (week 48 tot en met week 144).

Voor de patiënten in de placebo/ivacaftorgroep van onderzoek 1 was het aantal pulmonale exacerbaties op jaarbasis hoger in het initiële onderzoek wanneer de patiënten een placebo kregen (1,34 gevallen/jaar) dan tijdens onderzoek 4 wanneer de patiënten overschakelden op ivacaftor (0,48 gevallen/jaar van dag 1 tot week 48, en 0,67 gevallen/jaar van week 48 tot week 96). Voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep van onderzoek 1 was het aantal pulmonale exacerbaties op jaarbasis 0,57 gevallen/jaar van dag 1 tot week 48 wanneer de patiënten ivacaftor kregen. Wanneer zij in onderzoek 4 kwamen, bedroeg het aantal pulmonale exacerbaties op jaarbasis 0,91 gevallen/jaar van dag 1 tot week 48 en 0,77 gevallen/jaar van week 48 tot week 96.

Voor de patiënten die uit onderzoek 2 kwamen, was het aantal gevallen over het algemeen laag.

#### Onderzoek 6: onderzoek bij patiënten met CF met een R117H-mutatie in het CFTR-gen

Onderzoek 6 evalueerde 69 patiënten van 6 jaar of ouder; 53 (76,8%) patiënten hadden de *F508del*-mutatie in het tweede allel. De bevestigde *R117H*-poly-T-variant was *5T* bij 38 patiënten en *7T* bij 16 patiënten. In de uitgangssituatie was de gemiddelde voorspelde FEV<sub>1</sub> 73% (bereik: 32,5% tot 105,5%) en was de gemiddelde leeftijd 31 jaar (bereik: 6 tot 68 jaar). De gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met

week 24 in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> (primaire werkzaamheidseindpunt) was 2,57 procentpunten in de ivacaftorgroep en 0,46 procentpunten in de placebogroep. Het geraamde behandelingsverschil voor ivacaftor versus placebo was 2,1 procentpunten (95%-BI: -1,1; 5,4).

Er werd een vooraf geplande subgroepanalyse uitgevoerd bij patiënten van 18 jaar en ouder (26 patiënten op placebo en 24 patiënten op ivacaftor). Behandeling met ivacaftor resulteerde in een gemiddelde absolute verandering in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> tot en met week 24 van 4,5 procentpunten in de ivacaftorgroep versus -0,46 procentpunten in de placebogroep. Het geraamde behandelingsverschil voor ivacaftor versus placebo was 5,0 procentpunten (95%-BI: 1,1; 8,8).

In een subgroepanalyse bij patiënten met een bevestigde genetische variant *R117H-5T*, was het verschil in de gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> tussen ivacaftor en placebo 5,3% (95%-BI: 1,3; 9,3). Bij patiënten met een bevestigde genetische variant *R117H-7T* was het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo 0,2% (95%-BI: -8,1; 8,5).

Voor secundaire werkzaamheidsvariabelen werden geen behandelingsverschillen voor ivacaftor versus placebo waargenomen voor absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in BMI in week 24 of voor tijd tot eerste pulmonale exacerbatie. Er werden behandelingsverschillen waargenomen voor absolute verandering in de score voor CFQ-R respiratoir domein tot en met week 24 (het verschil in behandeling van ivacaftor versus placebo was 8,4 punten [95%-BI: 2,2; 14,6]) en voor de gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie in zweetchloride (zie Farmacodynamische effecten).

#### Pediatrische patiënten

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van ivacaftor komt overeen bij gezonde volwassen vrijwilligers en patiënten met CF.

Na de orale toediening van een enkele dosis van 150 mg aan gezonde vrijwilligers in gevoede toestand, waren de gemiddelde waarden ( $\pm$ SD) voor AUC en C<sub>max</sub> respectievelijk 10,60 (5,26)  $\mu$ g·uur/ml en 0,768 (0,233)  $\mu$ g/ml. Na dosering om de 12 uur werden steady-state plasmaconcentraties van ivacaftor bereikt bij dag 3 tot 5, met een accumulatieverhouding variërend van 2,2 tot 2,9.

#### Absorptie

Na toediening van meerdere orale doses ivacaftor, nam de blootstelling aan ivacaftor over het algemeen met de dosis toe vanaf 25 mg om de 12 uur tot 450 mg om de 12 uur. Na toediening met vetbevattend voedsel nam de blootstelling aan ivacaftor ongeveer 2,5 tot 4 keer toe. Daarom dient ivacaftor, toegediend als monotherapie of in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, met vetbevattend voedsel te worden toegediend. De mediane (bereik) t<sub>max</sub> is ongeveer 4,0 (3,0; 6,0) uur bij inname in gevoede toestand.

Ivacaftor granulaat (2 × 75 mg sachets) had een biologische beschikbaarheid die vergelijkbaar was met de tablet van 150 mg toegediend met vetbevattend voedsel aan gezonde volwassen proefpersonen. Het geometrisch kleinste kwadratengemiddelde (90% BI) voor het granulaat vergeleken met de tabletten bedroeg 0,951 (0,839; 1,08) voor de AUC<sub>0-∞</sub> en 0,918 (0,750; 1,12) voor de C<sub>max</sub>.

Het effect van voedsel op de absorptie van ivacaftor is vergelijkbaar voor beide formuleringen, d.w.z. tabletten en granulaat.

#### Distributie

Ivacaftor wordt voor ongeveer 99% gebonden aan plasmaproteïnen, voornamelijk aan alfa 1-zuurglycoproteïne en albumine. Ivacaftor bindt niet aan humane rode bloedcellen. Na orale toediening van ivacaftor 150 mg om de 12 uur gedurende 7 dagen aan gezonde vrijwilligers in gevoede toestand, was het gemiddelde ( $\pm$ SD) schijnbare

distributievolume 353 l (122).

#### Biotransformatie

Ivacaftor wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens. *In-vitro*- en *in-vivo*-gegevens geven aan dat ivacaftor hoofdzakelijk door CYP3A wordt gemetaboliseerd. M1 en M6 zijn de twee belangrijkste metabolieten van ivacaftor bij de mens. M1 heeft ongeveer een zesde van de sterkte van ivacaftor en wordt gezien als farmacologisch actief. M6 heeft minder dan een vijftigste van de sterkte van ivacaftor en wordt niet gezien als farmacologisch actief.

Het effect van het CYP3A4\*22 heterozygote genotype op de blootstelling aan ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor komt overeen met het effect van gelijktijdige toediening van een zwakke CYP3A4-remmer, hetgeen niet klinisch relevant is. Een dosisaanpassing van ivacaftor, tezacaftor of elexacaftor wordt niet nodig geacht. Bij patiënten met een CYP3A4\*22 homozygoot genotype is het effect naar verwachting sterker. Voor deze patiënten zijn er echter geen gegevens beschikbaar.

#### Eliminatie

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers werd het grootste deel van ivacaftor (87,8%) geëlimineerd in de feces na metabole omzetting. De belangrijkste metabolieten M1 en M6 waren verantwoordelijk voor ongeveer 65% van de totale dosis die wordt geëlimineerd, met 22% als M1 en 43% als M6. Er was verwaarloosbare uitscheiding van ivacaftor via de urine als onveranderde stamverbinding. De schijnbare terminale halfwaardetijd was ongeveer 12 uur na een enkele dosis in gevoede toestand. De schijnbare klaring (CL/F) van ivacaftor was vergelijkbaar voor gezonde proefpersonen en patiënten met CF. De gemiddelde ( $\pm$ SD) CL/F voor een enkele dosis van 150 mg was 17,3 (8,4) l/uur bij gezonde proefpersonen.

#### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van ivacaftor is over het algemeen lineair met betrekking tot tijd of dosisbereik van 25 mg tot 250 mg.

#### Speciale populaties

##### *Leverfunctiestoornis*

Na een enkele dosis van 150 mg ivacaftor hadden volwassen proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, score 7 tot 9) een soortgelijke  $C_{max}$  van ivacaftor (gemiddelde [ $\pm$  SD] van 0,735 [0,331]  $\mu$ g/ml), maar een ongeveer dubbele verhoging van de  $AUC_{0-\infty}$  van ivacaftor (gemiddelde [ $\pm$  SD] van 16,80 [6,14]  $\mu$ g-u/ml) in vergelijking met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken. Simulaties voor het voorspellen van de blootstelling aan ivacaftor bij steady-state toonden aan dat door het verlagen van de dosis van 150 mg om de 12 uur tot 150 mg eenmaal daags, volwassenen met een matige leverfunctiestoornis vergelijkbare steady-state  $C_{min}$ -waarden zouden hebben als die, die worden verkregen met een dosis van 150 mg om de 12 uur bij volwassenen zonder leverfunctiestoornis.

De invloed van een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C, score 10 tot 15) op de farmacokinetiek van ivacaftor is niet onderzocht. De grootte van de verhoging van de blootstelling bij deze patiënten is niet bekend, maar is naar verwachting hoger dan de blootstelling die is waargenomen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis.

Voor aanwijzingen betreffende correct gebruik en dosisaanpassingen, zie Tabel 4 in rubriek 4.2.

##### *Nierfunctiestoornis*

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met ivacaftor bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In een farmacokinetisch onderzoek bij de mens met ivacaftor monotherapie, was er minimale eliminatie van ivacaftor en de metabolieten ervan in de urine (slechts 6,6% van de totale radioactiviteit werd teruggevonden in de urine).

Er was een verwaarloosbare uitscheiding van ivacaftor in de urine als onveranderde stamverbinding (minder dan

0,01% na een enkele orale dosis van 500 mg).

Er worden geen dosisaanpassingen aanbevolen in geval van een lichte of matige nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van ivacaftor aan patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan of gelijk aan 30 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### Ras

Ras had geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van ivacaftor bij blanke (n=379) en niet-blanke (n=29) patiënten op basis van een populatie-farmacokinetische analyse.

#### Geslacht

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

#### Ouderen

In klinisch onderzoek naar ivacaftor waren onvoldoende patiënten opgenomen van 65 jaar en ouder om te bepalen of farmacokinetische parameters wel of niet vergelijkbaar zijn met die bij jongere volwassenen.

#### Pediatrie patiënten

De voorspelde blootstelling aan ivacaftor op basis van waargenomen ivacaftorconcentraties in fase 2-en fase 3-onderzoeken als bepaald met behulp van compartimentele analyse wordt weergegeven naar leeftijdsgroep in Tabel 7.

**Tabel 7: Gemiddelde (SD) blootstelling aan ivacaftor per leeftijdsgroep**

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

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

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

<sup>‡</sup> Waarden gebaseerd op gegevens afkomstig van één enkele patiënt; standaardafwijking niet gemeld.

§ De blootstellingen bij 6- tot en met 11-jarigen zijn voorspellingen op basis van simulaties uit het populatie-PK-model met behulp van gegevens die voor deze leeftijdsgroep werden verkregen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

#### Zwangerschap en vruchtbaarheid

Ivacaftor ging gepaard met lichte verlagingen van het zaadblaasjesgewicht, een verlaging van de totale vruchtbaarheidsindex en het aantal zwangerschappen bij vrouwtjes die hadden gepaard met behandelde mannetjes en met significante verlagingen van het aantal corpora lutea en implantatielocaties en vervolgens dalingen in de gemiddelde nestgrootte en het gemiddeld aantal levensvatbare embryo's per nest bij behandelde vrouwtjes. De 'No-Observed-Adverse-Effect-Level' (NOAEL) voor vruchtbaarheidsbevindingen levert een blootstellingsniveau op van ongeveer 4 keer de systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan wanneer het als ivacaftor monotherapie wordt toegediend bij volwassen mensen met de maximale aanbevolen dosis bij de mens (MRHD).

Bij drachtige ratten en konijnen werd overdracht van ivacaftor via de placenta waargenomen.

#### Peri- en postnatale ontwikkeling

Ivacaftor veroorzaakte een daling van de indexen voor overleving en lactatie en een vermindering in het lichaamsgewicht van pups. De NOAEL voor levensvatbaarheid en groei van de nakomelingen levert een blootstellingsniveau op van ongeveer 3 keer de systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan wanneer het als ivacaftor monotherapie wordt toegediend bij volwassen mensen met de MRHD.

#### Onderzoek bij jonge dieren

Bevindingen van cataract werden opgemerkt bij jonge ratten die werden gedoseerd vanaf dag 7 tot en met 35 postnataal bij blootstellingsniveaus van ivacaftor van 0,22 keer de MRHD op basis van systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan wanneer het als ivacaftor monotherapie werd toegediend. Deze bevinding werd niet opgemerkt bij foetussen afkomstig van rattenvrouwtjes die werden behandeld met ivacaftor op gestatedag 7 tot 17, bij rattenspups die werden blootgesteld aan ivacaftor via ingestie van melk tot dag 20 postnataal, bij 7 weken oude ratten, noch bij 3,5 tot 5 maanden oude honden die met ivacaftor werden behandeld. De mogelijke relevantie van deze bevindingen bij de mens is niet bekend.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose

Lactosemonohydraat

Hypromelloseacetaatsuccinaat

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearaat

Colloïdaal, watervrij siliciumdioxide

Natriumlaurilsulfaat (E487)

#### Filmomhulling tablet

Polyvinylalcohol 4-88 (E1203)  
Lactosemonohydraat  
Macrogol 4000 (E1521)  
Gezuiverd talk (E553b)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PE/PVDC-Aluminium-blisterverpakkingen en blisterverpakkingen met kruisperforatie.  
De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

- Blisterverpakking met 28 en 56 filmomhulde tabletten
- Blisterverpakkingen met kruisperforatie met 28 x 1 en 56 x 1 filmomhulde tabletten

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Intas Third Party Sales 2005, S.L.,  
World Trade Center  
Moll Barcelona s/n  
Edifici Est, 6th Floor  
Barcelona 08039  
Spanje

## **8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 133655

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 januari 2026

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**