

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 29

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ivacaftor STADA 150 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg ivacaftor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Lichtblauwe, capsulevormige filmomhulde tabletten met afmetingen van 16,5 mm × 8,4 mm en op één kant “150” gegraveerd en glad aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ivacaftor STADA 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).
- in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor tabletten voor de behandeling van volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder met cystische fibrose (CF), die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie of die heterozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie en één van de volgende mutaties hebben in het *CFTR*-gen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* en *3849+10kbC→T*.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ivacaftor STADA 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 29

Volwassenen, adolescenten en kinderen van 6 jaar en ouder moeten gedoseerd worden volgens Tabel 1.

Tabel 1: Doseringsadvies

Leeftijd/gewicht	Ochtenddos	Avonddos
Ivacaftor als monotherapie		
6 jaar en ouder, ≥ 25 kg	Eén ivacaftor 150 mg tablet	Eén ivacaftor 150 mg tablet
Ivacaftor in combinatie met tezacaftor/ivacaftor		
6 jaar tot < 12 jaar, < 30 kg	Eén tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg tablet	Eén ivacaftor 75 mg tablet*
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Eén tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tablet	Eén ivacaftor 150 mg tablet
12 jaar en ouder	Eén tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tablet	Eén ivacaftor 150 mg tablet

* Ivacaftor STADA is alleen verkrijgbaar als 150 mg tabletten. Het is dus niet mogelijk om Ivacaftor STADA toe te dienen aan pediatrische patiënten die minder dan een volledige dosis van 150 mg nodig hebben. Andere ivacaftor-producten die zo'n mogelijkheid bieden, zouden in deze gevallen gebruikt moeten worden.

De ochtend- en de avonddos moeten met een tussentijd van ongeveer 12 uur en met vetbevattend voedsel worden ingenomen (zie Wijze van toediening).

Vergeten dosis

Als er 6 uur of minder is verstreken sinds de vergeten ochtend- of avonddos, 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.

Patiënten die Ivacaftor STADA in een combinatieschema krijgen, moet worden geadviseerd niet meer dan één dosis van elk geneesmiddel op hetzelfde moment in te nemen.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers

Bij gelijktijdige toediening met matige of sterke remmers van CYP3A dient de dosis ivacaftor te worden aangepast zoals beschreven in Tabel 2. Doseringsintervallen dienen te worden aangepast in overeenstemming met de klinische respons en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4 en 4.5).

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

Leeftijd/ gewicht	Matige CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmers
Ivacaftor als monotherapie		

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 29

6 jaar en ouder, ≥ 25 kg	Eén ochtendtablet ivacaftor 150 mg eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Eén ochtendtablet ivacaftor 150 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis ivacaftor.
Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor		
6 jaar tot < 12 jaar, < 30 kg	Wissel elke dag af: - één ochtendtablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg de eerste dag - één ochtendtablet ivacaftor 75 mg de volgende dag* Geen avonddosis ivacaftor.	Eén ochtendtablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis ivacaftor.
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Wissel elke dag af: - één ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg de eerste dag - één ochtendtablet ivacaftor 150 mg de volgende dag Geen avonddosis ivacaftor.	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis ivacaftor.
12 jaar en ouder	Wissel elke dag af: - één ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg de eerste dag - één ochtendtablet ivacaftor 150 mg de volgende dag Geen avonddosis ivacaftor.	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis ivacaftor.

* Ivacaftor STADA is alleen verkrijgbaar als 150 mg tabletten. Het is dus niet mogelijk om Ivacaftor STADA toe te dienen aan pediatrische patiënten die minder dan een volledige dosis van 150 mg nodig hebben. Andere ivacaftor-producten die zo'n mogelijkheid bieden, zouden in deze gevallen gebruikt moeten worden.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over oudere patiënten die met ivacaftor werden behandeld (toegediend als monotherapie of in een combinatieschema). 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 29

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 3 (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Tabel 3: Doseringsaanbevelingen voor patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis

Leeftijd/ gewicht	Matig (Child-Pugh-klasse B)	Ernstig (Child-Pugh-klasse C)
Ivacaftor als monotherapie		
6 jaar en ouder, ≥ 25 kg	Eén ochtendtablet ivacaftor 150 mg eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Gebruik wordt niet aanbevolen , 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.
Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor		
6 jaar tot < 12 jaar, < 30 kg	Eén ochtendtablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Gebruik wordt niet aanbevolen , tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik, één ochtendtablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg eenmaal daags of minder vaak in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis ivacaftor.
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Gebruik wordt niet aanbevolen , tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik, één ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags of minder vaak in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis ivacaftor.
12 jaar en ouder	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags. Geen avonddosis ivacaftor.	Gebruik wordt niet aanbevolen , tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik, één ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags of minder vaak in overeenstemming met klinische respons en verdraagbaarheid.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 29

		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), noch in combinatie met tezacaftor/ivacaftor bij kinderen jonger dan 6 jaar. 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 770-102, 770-103, 770-111 en 770-110 (zie rubriek 5.1).

In onderzoek 770-111 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 FEV₁ 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 FEV₁ 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 770-110 (zie rubriek 5.1).

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 29

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

Verhoogde transaminasen en leverletsel

Bij een patiënt met cirrose en portale hypertensie werd tijdens de behandeling met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor leverfalen resulterend in transplantatie gemeld. Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande gevorderde leverziekte (bijv. cirrose, portale hypertensie) en alleen als verwacht wordt dat de voordelen zullen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik moeten deze patiënten na aanvang van de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8 en 5.2).

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 als monotherapie en in combinatieschema's met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor werden behandeld. Bij patiënten die behandeld werden met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor gingen deze verhogingen soms gepaard met gelijktijdige verhogingen in totaalbilirubine. Daarom worden voor alle patiënten beoordelingen van transaminasen (ALAT en ASAT) en totaalbilirubine aanbevolen voorafgaand aan het opstarten van ivacaftor, elke 3 maanden tijdens het eerste behandelingsjaar en daarna jaarlijks. 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, hetzij als monotherapie, hetzij in een combinatieschema met tezacaftor/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.

Deze patiënten mogen niet worden behandeld met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (zie rubriek 4.8 en 5.2).

Voor patiënten in de leeftijd van 6 jaar en ouder met een matige leverfunctiestoornis wordt het gebruik van ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor niet aanbevolen. De behandeling mag alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als het wordt gebruikt, moet het met voorzichtigheid worden gebruikt in een verlaagde dosis (zie rubriek 4.8 en 5.2).

Depressie

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 7 van 29

Depressie (waaronder zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging) is gemeld bij patiënten terwijl zij ivacaftor kregen, voornamelijk bij een combinatieschema van tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, waarbij dit doorgaans optrad binnen drie maanden na aanvang van de behandeling, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen. In sommige gevallen werd een verbetering van het symptoom gemeld na dosisverlaging of stopzetten van de behandeling. Patiënten (en zorgverleners) moeten attent worden gemaakt op de noodzaak van monitoring van zwaarmoedige stemming, zelfmoordgedachten of ongebruikelijke veranderingen in gedrag en dat ze onmiddellijk medisch advies moeten inwinnen als deze symptomen zich voordoen.

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.

Klinische onderzoeken waarbij ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor vergeleken werd met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor.

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd om ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor rechtstreeks te vergelijken met tezacaftor/ivacaftor of ivacaftor bij patiënten zonder F508del-variant.

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.

Voorvallen van huiduitslag

De incidentie van voorvallen van huiduitslag bij gebruik van ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor lag hoger bij vrouwen dan bij mannen, in het bijzonder bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruikten. Het kan niet worden uitgesloten dat hormonale anticonceptiva een rol spelen bij het optreden van huiduitslag. Voor patiënten die hormonale anticonceptiva gebruiken en huiduitslag ontwikkelen, moet overwogen worden om de behandeling met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en hormonale anticonceptiva te onderbreken. Nadat de huiduitslag is verdwenen, moet overwogen worden of het aangewezen is om ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor te hervatten zonder hormonale anticonceptiva. Als de huiduitslag niet opnieuw optreedt, kan overwogen worden om hormonale anticonceptiva te hervatten (zie rubriek 4.8).

Interacties met geneesmiddelen

CYP3A-inductoren

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 8 van 29

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 ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor 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 ooglen/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 corticosteroïden 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).

Natrium hoeveelheid

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 9 van 29

sterke CYP3A-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromycine en claritromycine (zie Tabel 2 in rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met fluconazol, een matige CYP3A-remmer, verhoogde de blootstelling aan ivacaftor met 3 keer en verhoogde de blootstelling aan M1 in mindere mate dan ivacaftor. Een verlaging van de dosis ivacaftor wordt aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig matige CYP3A-remmers, zoals fluconazol, erytromycine en verapamil, innemen (zie Tabel 2 in 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 breedte, zoals ciclosporine,

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 10 van 29

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 heeft het de voorkeur het gebruik van ivacaftor te vermijden tijdens de zwangerschap.

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 dienen patiënten die duizeligheid ondervinden, te worden geadviseerd geen voertuigen te besturen of machines te bedienen tot de symptomen afnemen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 11 van 29

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 met ivacaftor behandelde patiënten 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, terwijl ernstige bijwerkingen van huiduitslag werden gemeld bij 1,5% van de patiënten van 12 jaar en ouder die werden behandeld met een combinatieschema van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 geeft de bijwerkingen weer die met ivacaftor monotherapie werden waargenomen in klinische onderzoeken (placebogecontroleerde en niet-gecontroleerde onderzoeken) waarin de duur van de blootstelling aan ivacaftor varieerde van 16 weken tot 144 weken. Aanvullende bijwerkingen die zijn waargenomen bij ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor en/of in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor zijn eveneens in Tabel 4 weergegeven. 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 4: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie	zeer vaak
	Nasofaryngitis	zeer vaak
	Griep [†]	vaak
	Rhinitis	vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie [†]	vaak
Psychische stoornissen	Depressie	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	zeer vaak
	Duizeligheid	zeer vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorpijn	vaak
	Oorongemak	vaak
	Tinnitus	vaak
	Trommelvlieshyperemie	vaak

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 12 van 29

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vestibulaire aandoening	vaak
	Verstopt oor	soms
	Orofaryngeale pijn	zeer vaak
	Neusverstopping	zeer vaak
	Abnormale ademhaling [†]	vaak
	Rhinorroe [†]	vaak
	Sinusverstopping	vaak
	Faryngeaal erytheem	vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Piepen [†]	soms
	Abdominale pijn	zeer vaak
	Diarree	zeer vaak
	Bovenbuikpijn [†]	vaak
	Flatulentie [†]	vaak
Lever- en galaandoeningen	Nausea*	vaak
	Transaminaseverhogingen	zeer vaak
	Alanineaminotransferase verhoogd [†]	zeer vaak
	Aspartaataminotransferase verhoogd [†]	vaak
	Leverletsel [^]	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Totaalbilirubine verhoogd [^]	niet bekend
	Huiduitslag	zeer vaak
	Acne [†]	vaak
	Pruritus [†]	vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstgezwel	vaak
	Borstontsteking	soms
	Gynaecomastie	soms
	Tepelaandoening	soms
	Tepelpijn	soms
Onderzoeken	Bacteriën in sputum	zeer vaak
	Bloed creatinefosfokinase verhoogd	vaak
	Bloeddruk verhoogd [†]	soms

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

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

[^] Leverletsel (ALAT, ASAT en totaalbilirubine verhoogd) gemeld op basis van postmarketinggegevens met ivacaftor in combinatie met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Dit omvatte ook leverfalen resulterend in transplantatie bij een patiënt met reeds bestaande cirrose en portale hypertensie. De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Transaminaseverhogingen

Tijdens de 48 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken 770-102 en 770-103 met ivacaftor als monotherapie bij patiënten van 6 jaar en ouder was de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8, > 5 of > 3 × 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 × ULN. Geen enkele met ivacaftor

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 13 van 29

behandelde patiënt heeft een transaminaseverhoging $> 3 \times \text{ULN}$ in combinatie met verhoogde totaalbilirubine $1,5 \times \text{ULN}$ ondervonden.

Bij met ivacaftor behandelde patiënten verdwenen de meeste transaminaseverhogingen tot maximaal $5 \times \text{ULN}$ zonder onderbreking van de behandeling. De toediening van ivacaftor werd bij de meeste patiënten met transaminaseverhogingen $> 5 \times \text{ULN}$ 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).

Tijdens de placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken (tot 24 weken) met tezacaftor/ivacaftor was de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8 , > 5 of $> 3 \times \text{ULN}$ 0,2%, 1,0% en 3,4% bij met tezacaftor/ivacaftor behandelde patiënten en 0,4%, 1,0% en 3,4% bij met placebo behandelde patiënten. Eén patiënt (0,2%) die de behandeling kreeg en 2 patiënten (0,4%) die placebo kregen, stopten definitief met de behandeling in verband met verhoogde transaminasen. Geen enkele met tezacaftor/ivacaftor behandelde patiënt heeft een transaminaseverhoging $> 3 \times \text{ULN}$ in combinatie met verhoogde totaalbilirubine $> 2 \times \text{ULN}$ ondervonden.

Tijdens het 24 weken durende, placebogecontroleerde fase 3-onderzoek met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bedroegen deze cijfers 1,5%, 2,5% en 7,9% bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 1,0%, 1,5% en 5,5% bij met placebo behandelde patiënten. De incidentie van transaminaseverhogingen als bijwerking was 10,9% bij patiënten behandeld met ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en 4,0% bij patiënten behandeld met placebo.

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

Voorvallen van huiduitslag

In onderzoek 445-102 bedroeg de incidentie van voorvallen van huiduitslag (bijv. huiduitslag, jeukende huiduitslag) 10,9% bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 6,5% bij met placebo behandelde patiënten. De voorvallen van huiduitslag waren over het algemeen licht tot matig ernstig. De incidentie van voorvallen van huiduitslag per geslacht van de patiënt bedroeg 5,8% bij mannen en 16,3% bij vrouwen bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 4,8% bij mannen en 8,3% bij vrouwen bij met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten die werden behandeld met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bedroeg de incidentie van voorvallen van huiduitslag 20,5% bij vrouwen die hormonale anticonceptie gebruikten en 13,6% bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie gebruikten (zie rubriek 4.4).

Verhoogde creatinefosfokinase

In onderzoek 445-102 bedroeg de incidentie van maximale creatinefosfokinase $> 5 \times \text{de ULN}$ 10,4% bij met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten en 5,0% bij met placebo behandelde patiënten. De waargenomen verhogingen van creatinefosfokinase waren over het algemeen tijdelijk en asymptomatisch en vele daarvan waren voorafgegaan door lichaamsbeweging. Er was geen enkele met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënt die de behandeling stopzette vanwege verhoogde creatinefosfokinase.

Verhoogde bloeddruk

In onderzoek 445-102 bedroeg de maximale stijging vanaf de uitgangssituatie in de gemiddelde

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 14 van 29

systolische en diastolische bloeddruk respectievelijk 3,5 mmHg en 1,9 mmHg voor met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënten (uitgangswaarden: 113 mmHg systolisch en 69 mmHg diastolisch) en respectievelijk 0,9 mmHg en 0,5 mmHg voor met placebo behandelde patiënten (uitgangswaarden: 114 mmHg systolisch en 70 mmHg diastolisch).

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

Pediatrische patiënten

Ivacaftor als monotherapie

De veiligheid van ivacaftor als monotherapie gedurende 24 weken werd geëvalueerd bij 43 patiënten van 1 maand tot 24 maanden (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 van ivacaftor (als monotherapie of in een combinatieschema) komt over het algemeen overeen bij pediatrische patiënten en ook bij volwassen patiënten.

De incidentie van transaminaseverhogingen (ALAT of ASAT) waargenomen in onderzoeken 770-103, 770-111 en 770-110 (patiënten van 6 tot 12 jaar), onderzoek 770-108 (patiënten van 2 tot 6 jaar), en onderzoek 770-124 (patiënten van 1 maand tot 24 maanden) is beschreven in Tabel 5. 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 pediatrische 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 770-108 werd ivacaftor definitief stopgezet bij één patiënt. In onderzoek 770-124 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 5: 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)

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Ivacaftor STADA 150 mg , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 15 van 29

De veiligheid van tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor werd geëvalueerd bij 124 patiënten van 6 tot 12 jaar. De dosis tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg en ivacaftor 150 mg is niet onderzocht in klinische onderzoeken bij kinderen van 6 tot 12 jaar met een gewicht van 30 tot < 40 kg. Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij kinderen en adolescenten, en ook bij volwassen patiënten.

Tijdens het 24 weken durende, open-label fase 3-onderzoek bij patiënten van 6 tot 12 jaar (onderzoek 661-113 deel B, n=70) bedroeg de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 × ULN respectievelijk 1,4%, 4,3% en 10,0%. Geen enkele met tezacaftor/ivacaftor behandelde patiënt had een transaminaseverhoging van > 3 × ULN in combinatie met verhoogde totaalbilirubine > 2 × ULN of stopte met de behandeling met tezacaftor/ivacaftor vanwege transaminaseverhogingen. Eén patiënt onderbrak de behandeling vanwege verhoogde transaminasen, en hervatte de behandeling met tezacaftor/ivacaftor vervolgens succesvol (zie rubriek 4.4 voor de behandeling van verhoogde transaminasen).

Ivacaftor in een combinatieschema met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

De veiligheidsgegevens van ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor in combinatie met ivacaftor in onderzoek 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 en 445-124 werden geëvalueerd bij 272 patiënten van 2 tot 18 jaar. Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij pediatrische en volwassen patiënten.

Tijdens onderzoek 445-106 bij patiënten van 6 tot 12 jaar bedroeg de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 × ULN respectievelijk 0,0%, 1,5% en 10,6%. Geen enkele met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënt had een transaminaseverhoging van > 3 × ULN in combinatie met verhoogde totaalbilirubine > 2 × ULN of stopte met de behandeling vanwege verhoogde transaminasen (zie rubriek 4.4).

Tijdens onderzoek 445-111 bij patiënten van 2 tot 6 jaar bedroeg de incidentie van maximale transaminase (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 × ULN respectievelijk 1,3%, 2,7% en 8,0%. Geen enkele met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor behandelde patiënt had een transaminaseverhoging van > 3 × ULN in combinatie met verhoogde totaalbilirubine > 2 × ULN of stopte met de behandeling vanwege transaminaseverhogingen (zie rubriek 4.4).

Huiduitslag

Tijdens onderzoek 445-111 bij patiënten van 2 tot 6 jaar hadden 15 (20,0%) proefpersonen ten minste 1 voorval van huiduitslag, 4 (9,8%) vrouwen en 11 (32,4%) mannen.

Lenticulaire troebeling

Eén patiënt had een bijwerking van lenticulaire troebeling.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 16 van 29

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 als monotherapie

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 probabilliteit’ van het kanaal in vergelijking met normale CFTR. Ivacaftor versterkte ook de ‘open probabilliteit’ van *R117H-CFTR*, een mutatie die zowel een lage ‘open probabilliteit’ (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 770-111 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

Ivacaftor als monotherapie

Bij onderzoeken 770-102 en 770-103 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 770-111 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 follow-upbezoek op week 4 (4 weken na de laatste toediening van ivacaftor) benaderden de gemiddelde

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Ivacaftor STADA 150 mg , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 17 van 29

zweetchlorideconcentraties in elke groep de concentraties die gemeten werden vóór aanvang van de behandeling.

In onderzoek 770-110 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.

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor

In onderzoek 661-106 (patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie) was het behandelingsverschil voor de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 tussen ivacaftor in combinatie met tezacaftor/ivacaftor en placebo -10,1 mmol/l (95%-BI: -11,4; -8,8).

In onderzoek 661-108 (patiënten die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een tweede mutatie hadden die gepaard ging met residuele *CFTR*-activiteit) was het behandelingsverschil voor gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 tussen tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor en placebo -9,5 mmol/l (95%-BI: -11,7; -7,3), en tussen ivacaftor en placebo -4,5 mmol/l (95%-BI: -6,7; -2,3).

In onderzoek 661-115 (patiënten van 6 tot 12 jaar die homozygoot of heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een tweede mutatie hadden die gepaard ging met residuele *CFTR*-activiteit) was de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride tijdens de behandeling vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 in de groep van tezacaftor/ivacaftor -12,3 mmol/l (95%-BI: -15,3; -9,3).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Ivacaftor als monotherapie

Onderzoek 770-102 en 770-103: 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 te ontvangen als aanvulling op hun voorgeschreven behandelingen voor CF (bijv. tobramycine, dornase alfa). Het gebruik van inhalatietherapie met hypertone natriumchloride was niet toegestaan.

In onderzoek 770-102 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Ivacaftor STADA 150 mg , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 18 van 29

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 FEV₁ 63,6% (bereik: 31,6% tot 98,2%) en de gemiddelde leeftijd was 26 jaar (bereik: 12 tot 53 jaar).

In onderzoek 770-103 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 FEV₁ 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 FEV₁ minder dan 70% voorspeld in de uitgangssituatie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt in beide onderzoeken was de gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in procent voorspelde FEV₁ tot en met 24 weken behandeling.

Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was 10,6 procentpunten (8,6; 12,6) in onderzoek 770-102 en 12,5 procentpunten (6,6; 18,3) in onderzoek 770-103. Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde relatieve verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was 17,1% (13,9; 20,2) in onderzoek 770-102 en 15,8% (8,4; 23,2) in onderzoek 770-103. De gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 in FEV₁ (l) was 0,37 l bij de ivacaftorgroep en 0,01 l bij de placebogroep in onderzoek 770-102 en 0,30 l in de ivacaftorgroep en 0,07 l in de placebogroep in onderzoek 770-103. In beide onderzoeken waren verbeteringen in FEV₁ 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 FEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 bij patiënten van 12 tot 17 jaar in onderzoek 770-102 was 11,9 procentpunten (5,9; 17,9). Het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in procent voorspelde FEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 bij patiënten met voorspelde FEV₁ hoger dan 90% in de uitgangssituatie in onderzoek 770-103 was 6,9 procentpunten (-3,8; 17,6).

De resultaten voor klinisch relevante secundaire eindpunten worden getoond in Tabel 6.

Tabel 6: Effect van ivacaftor op andere werkzaamheidseindpunten in onderzoeken 770-102 en 770-103

	Onderzoek 770-102		Onderzoek 770-103	
Eindpunt	Behandelings- verschil ^a (95%-BI)		Behandelings- verschil ^a (95%- BI)	
		<i>P</i> -waarde		<i>P</i> -waarde
Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in CFQ-R ^b -respiratoire domeinscore (punten) ^c				
Tot en met week 24	8,1	< 0,0001	6,1	0,1092

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Ivacaftor STADA 150 mg , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 19 van 29

	(4,7; 11,4)		(-1,4; 13,5)	
Tot en met week 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6; 11,8)	0,1354
Relatief risico van pulmonale exacerbatie				
Tot en met week 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Tot en met week 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in lichaamsgewicht (kg)				
In week 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
In week 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in BMI (kg/m²)				
In week 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
In week 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Gemiddelde verandering vanaf de uitgangssituatie in z-scores				
Gewicht naar leeftijd z-score in week 48 ^e	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI naar leeftijd z-score in week 48 ^e	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

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

^a Behandelingsverschil = effect van ivacaftor - effect van placebo.

^b CFQ-R: Herzien cystische fibrose vragenlijst is een ziekte-specifieke maat voor de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven voor CF.

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

^d Hazardratio voor tijd tot eerste pulmonale exacerbatie.

^e Bij proefpersonen jonger dan 20 jaar (CDC-groeitabellen).

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

Onderzoek 770-111 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 20 van 29

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 FEV₁ van $\geq 40\%$ in de uitgangssituatie (gemiddelde voorspelde FEV₁ 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 770-111 was bij de patiënten die met placebo werden behandeld de gemiddelde procent voorspelde FEV₁ 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 FEV₁ 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 7 toont het effect van ivacaftor in de algemene populatie van onderzoek 770-111 (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 FEV₁ in week 8). Op basis van klinische (procent voorspelde FEV₁) en farmacodynamische (zweetchloride) responsen op ivacaftor kon de werkzaamheid niet worden vastgesteld bij patiënten met de *G970R*-mutatie.

Tabel 7: Effect van ivacaftor voor werkzaamheidsvariabelen in de algemene populatie en voor specifieke *CFTR*-mutaties

Absolute verandering in procent voorspelde FEV ₁		BMI (kg/m ²)	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)
Patiënten per mutatietype (n)			
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 ₁ (procentpunten)
	In week 8		In week 8

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------	----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 21 van 29

<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71; -54)	5 (-3; 13)

* Er werden geen statistische tests uitgevoerd vanwege 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 770-111 bedroeg de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ 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 FEV₁ 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 FEV₁ 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 FEV₁ van deel 2, week 16 -7,4% (5,5%).

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

Onderzoek 770-104 (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 FEV₁ ≥ 40% was voorspeld.

De gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot en met week 16 in procent voorspelde FEV₁ (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 770-105: open-label verlengd onderzoek

In onderzoek 770-105 werden patiënten die de behandeling in onderzoeken 770-102 en 770-103 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 770-102 werden ingeschreven in onderzoek 770-105, waarvan 67 in de placebo/ivacaftorgroep en 77 in de ivacaftor/ivacaftorgroep.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 22 van 29

Achtenveertig (48) patiënten uit onderzoek 770-103 werden ingeschreven in onderzoek 770-105, waarvan 22 in de placebo/ivacaftorgroep en 26 in de ivacaftor/ivacaftorgroep.

Tabel 8 toont de resultaten van de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ voor beide patiëntengroepen. Voor de patiënten in de placebo/ivacaftorgroep is de waarde in de uitgangssituatie voor het procent voorspelde FEV₁ die van onderzoek 770-105, terwijl de waarde in de uitgangssituatie voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep die van onderzoeken 770-102 en 770-103 is.

Tabel 8: Effect van ivacaftor op het procent voorspelde FEV₁ in onderzoek 770-105

Oorspronkelijk onderzoek en behandelingsgroep	Duur van de ivacaftorbehandeling (weken)	Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in procent voorspelde FEV ₁ (procentpunten)	
		N	Gemiddelde (SD)
Onderzoek 770-102			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Onderzoek 770-103			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

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

[†] 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 FEV₁ met de waarde in de uitgangssituatie in onderzoek 770-105 was de gemiddelde (SD) absolute verandering in procent voorspelde FEV₁ 0,0% (9,05) voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep (n=72) die uit onderzoek 770-102 kwamen en 0,6% (9,1) voor de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep (n=25) die uit onderzoek 770-103 kwamen. Dit toont aan dat de patiënten in de ivacaftor/ivacaftorgroep de verbetering in procent voorspelde FEV₁ 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 770-105 (week 48 tot en met week 144).

Voor de patiënten in de placebo/ivacaftorgroep van onderzoek 770-102 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 770-105 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 770-102 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 770-105 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 770-103 kwamen, was het aantal gevallen over het algemeen

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 23 van 29

laag.

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

Onderzoek 770-110 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 FEV₁ 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 FEV₁ (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 FEV₁ 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 FEV₁ tussen ivacaftor en placebo 5,3% (95%-BI: 1,3; 9,3). Bij patiënten met een bevestigde genetische variant *R117H-7T* was het behandelingsverschil tussen ivacaftor en placebo 0,2% (95%-BI: -8,1; 8,5).

Voor secundaire werkzaamheidsvariabelen werden 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).

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor

De werkzaamheid en veiligheid van ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor bij patiënten met CF van 12 jaar en ouder werd beoordeeld in twee klinische onderzoeken; een 24 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 504 patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie (onderzoek 661-106); en een 8 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd en ivacaftor-gecontroleerd cross-overonderzoek met 2 perioden en 3 behandelingen bij 244 patiënten die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een tweede mutatie hadden die gepaard ging met residuele CFTR-activiteit (onderzoek 661-108). De veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van het combinatieschema werden ook beoordeeld in beide patiëntenpopulaties in een 96 weken durend, open-label, rollover-, verlengd onderzoek op lange termijn (onderzoek 661-110). Zie de Samenvatting van de productkenmerken van tezacaftor/ivacaftor voor aanvullende gegevens.

Pediatrische patiënten

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 24 van 29

Ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor

De werkzaamheid en veiligheid bij patiënten van 6 tot 12 jaar (gemiddelde leeftijd 8,6 jaar) werden beoordeeld in een 8 weken durend, dubbelblind, fase 3-onderzoek (onderzoek 661-115) bij 67 patiënten die in een verhouding van 4:1 gerandomiseerd werden naar ivacaftor in een combinatieschema met tezacaftor/ivacaftor of naar een blinderingsgroep. Tweeënveertig patiënten waren homozygoot voor de *F508del*-mutatie (F/F) en 12 waren heterozygoot voor de *F508del*-mutatie en een tweede mutatie die gepaard ging met residuele CFTR-activiteit (F/RF). De patiënten kwamen in aanmerking voor deelname aan een 96 weken durend, open-label rollover-onderzoek (deel A van onderzoek 661-116). Zie de Samenvatting van de productkenmerken van tezacaftor/ivacaftor voor aanvullende gegevens.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel 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 orale toediening van een enkele dosis van 150 mg aan gezonde vrijwilligers in gevoede toestand, waren de gemiddelde waarden ($\pm$ SD) voor AUC en $C_{\max}$ respectievelijk 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$ en 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. 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. Bij gelijktijdige toediening met tezacaftor en elexacaftor was de toename van de AUC vergelijkbaar (respectievelijk ongeveer 3 keer en 2,5 tot 4 keer hoger). 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) $t_{\max}$ is ongeveer 4,0 (3,0; 6,0) uur bij inname in gevoede toestand.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 25 van 29

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] μ g/ml), maar een ongeveer dubbele verhoging van de $AUC_{0-\infty}$ van ivacaftor (gemiddelde [$\pm$ SD] van 16,80 [6,14] μ 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.

Bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, score 7 tot 9) steeg de AUC van ivacaftor met ongeveer 50% na meervoudige doses tezacaftor en ivacaftor of ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor gedurende 10 dagen.

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 3 in rubriek 4.2.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 26 van 29

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.

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

Pediatrische patiënten

De voorspelde blootstelling aan ivacaftor op basis van waargenomen ivacaftorconcentraties in fase 2-en fase 3-onderzoeken als bepaald met behulp van compartimentele analyse wordt weergegeven naar leeftijdsgroep in Tabel 9.

Tabel 9: Gemiddelde (SD) blootstelling aan ivacaftor per leeftijdsgroep

Leeftijdsgroep	Dosis	C _{min, ss} (µg/ml)	AUC _{0-12u, ss} (µg·u/ml)
1 maand tot 2 maanden (≥ 3 kg)*	13,4 mg om de 24 u	0,300 (0,221) [†]	5,84 (2,98) [†]
2 maanden tot 4 maanden (≥ 3 kg)*	13,4 mg om de 12 u	0,406 (0,266) [†]	6,45 (3,43) [†]
4 maanden tot 6 maanden (≥ 5 kg)*	25 mg om de 12 u	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 27 van 29

6 tot 12 maanden (≥ 5 kg tot < 7 kg) [‡]	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 [§] (≥ 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 [§] (≥ 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.

† 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.

‡ 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 dalen 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 28 van 29

aan ivacaftor en de metaboliëten 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 metaboliëten ervan wanneer het als ivacaftor monotherapie werd toegediend. Deze bevinding werd niet opgemerkt bij foetussen afkomstig van rattenvrouwtjes die werden behandeld met ivacaftor op gestatiedag 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

Hypromelloseacetaatsuccinaat

Natriumlaurilsulfaat (E487)

Gesilicificeerde microkristallijne cellulose

(bestaat uit microkristallijne cellulose en colloïdaal watervrij silica)

Mannitol (E421)

Croscarmellosematrium

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)

Calciumcarbonaat (E170)

Macrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Indigokarmijn-aluminiumlak (E132)

Carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 3 jaar.

Fles: 30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ivacaftor STADA 150 mg</i> , filmomhulde tabletten	SE/H/2668 RVG 134168	
ivacaftor		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 29 van 29

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- OPA/aluminum/PVC//aluminum blisterverpakkingen of transparante PVC/PCTFE(Aclar)//aluminum blisterverpakkingen
- Polyethyleen (HDPE) flessen

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:
 Blisterverpakking met 7, 14, 28, 56 en 98 filmomhulde tabletten.
 Eenheidsdosisblisterverpakking met 14x1, 28x1, 56x1 en 98x1 filmomhulde tabletten.
 Fles met 56 en 60 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

STADA Arzneimittel AG
 Stadastrasse 2 -18
 61118 Bad Vilbel
 Duitsland

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

RVG 134168

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 mei 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2026	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------