

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 37,5 mg Ivacaftor, 25 mg Tezacaftor und 50 mg Elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 75 mg Ivacaftor, 50 mg Tezacaftor und 100 mg Elexacaftor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten

Hellorangefarbene kapselförmige Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „T50“ und auf der anderen Seite ohne Prägung (Größe 6,4 mm × 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten

Orangefarbene kapselförmige Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „T100“ und auf der anderen Seite ohne Prägung (Größe 7,9 mm × 15,5 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kaftrio-Tabletten werden angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kaftrio darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, sollte das Vorliegen von mindestens einer *CFTR*-Mutation, die gemäß klinischen und/oder *In-vitro*-Daten anspricht, anhand einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode (unter Verwendung eines Genotyp-Assays) bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1). Kaftrio darf nur bei Patienten angewendet werden, bei denen eine CF diagnostiziert wurde. Die CF-Diagnose ist auf der Grundlage der diagnostischen Leitlinien und einer klinischen Beurteilung zu stellen.

Es gibt nur wenige Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 5 aufgeführt sind und auf Kaftrio ansprechen könnten. Bei solchen Patienten kann die Anwendung von Kaftrio in Erwägung gezogen werden, wenn der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt. Dies

schließt Patienten mit zwei Klasse-I (Null)-Mutationen (Mutationen, die bekanntermaßen kein CFTR-Protein bilden) aus, da bei diesen Patienten nicht mit einem Ansprechen auf die Modulatortherapie zu rechnen ist (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Eine Überwachung der Transaminasen (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins wird für alle Patienten vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Vorgeschichte oder erhöhten Transaminasenwerten sollte eine häufigere Überwachung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren sollten entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 1 behandelt werden.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Jahren			
Alter	Körpergewicht	Morgendosis	Abenddos
6 bis < 12 Jahre	< 30 kg	Zwei Tabletten mit 37,5 mg Ivacaftor / 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor
6 bis < 12 Jahre	≥ 30 kg	Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor
≥ 12 Jahre	-	Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor

Die Morgen- und Abenddos

Versäumte Dosis

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddos

Wenn mehr als 6 Stunden vergangen sind seit:

- der versäumten Morgendosis, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Abenddos

ODER

- der versäumten Abenddos

Die Morgen- und die Abenddos

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 2 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Tabelle 2: Dosierungsschema bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren			
Alter	Körpergewicht	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
6 bis < 12 Jahre	< 30 kg	Jeden Tag abwechseln: <ul style="list-style-type: none"> • Zwei Tabletten mit 37,5 mg Ivacaftor / 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor am ersten Tag • Eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor am nächsten Tag Keine abendliche Ivacaftor-Tablettendosis.	Zwei Tabletten mit 37,5 mg Ivacaftor/ 25 mg Tezacaftor/ 50 mg Elexacaftor zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine abendliche Ivacaftor-Tablettendosis.
6 bis < 12 Jahre	≥ 30 kg	Jeden Tag abwechseln: <ul style="list-style-type: none"> • Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor am ersten Tag • Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor am nächsten Tag Keine abendliche Ivacaftor-Tablettendosis.	Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine abendliche Ivacaftor-Tablettendosis.
≥ 12 Jahre	-	Jeden Tag abwechseln: <ul style="list-style-type: none"> • Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor am ersten Tag • Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor am nächsten Tag Keine abendliche Ivacaftor-Tablettendosis.	Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine abendliche Ivacaftor-Tablettendosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von Kafrio nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 3).

Es wurden keine Studien an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt, aber es ist eine höhere Exposition als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu erwarten. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten nicht mit Kafrio behandelt werden.

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Tabelle 3) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Tabelle 3: Anwendungsempfehlungen für Patienten im Alter von 6 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion

Alter	Körpergewicht	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
6 bis < 12 Jahre	< 30 kg	Keine Dosisanpassung	<p>Anwendung nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt.</p> <p>Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1: zwei Tabletten mit 37,5 mg Ivacaftor/ 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor am Morgen • Tag 2: eine Tablette mit 37,5 mg Ivacaftor/ 25 mg Tezacaftor/ 50 mg Elexacaftor am Morgen <p>Danach wird die Dosierung von Tag 1 und Tag 2 abwechselnd fortgesetzt.</p> <p>Die Abenddosis der Ivacaftor-Tablette sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.

Tabelle 3: Anwendungsempfehlungen für Patienten im Alter von 6 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion

Alter	Körpergewicht	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
6 bis < 12 Jahre	≥ 30 kg	Keine Dosisanpassung	<p>Anwendung nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt.</p> <p>Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1: zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor am Morgen • Tag 2: eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor am Morgen <p>Danach wird die Dosierung von Tag 1 und Tag 2 abwechselnd fortgesetzt.</p> <p>Die Abenddosis der Ivacaftor-Tablette sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden

Tabelle 3: Anwendungsempfehlungen für Patienten im Alter von 6 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion

Alter	Körpergewicht	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
Ab 12 Jahren	-	Keine Dosisanpassung	<p>Anwendung nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt.</p> <p>Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tag 1: zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor am Morgen • Tag 2: eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor am Morgen <p>Danach wird die Dosierung von Tag 1 und Tag 2 abwechselnd fortgesetzt.</p> <p>Die Abenddosis der Ivacaftor-Tablette sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor (IVA) bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, weil derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die für andere Anwendungsarten sprechen. Das Zerkauen oder Zerdrücken der Tablette wird nicht empfohlen.

Kaftrio ist zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete Speisen oder solche, die Eier, Käse, Nüsse, Vollmilch oder Fleisch enthalten (siehe Abschnitt 5.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Transaminasenanstiege und Leberschädigung

Fälle von Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation wurden innerhalb der ersten sechs Monate der Behandlung bei Patienten mit und ohne bereits vorbestehender Lebererkrankung im fortgeschrittenen Stadium berichtet. Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet. In klinischen Studien wurden erhöhte Transaminasenwerte bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA behandelt wurden, häufiger festgestellt als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA einnehmen, waren diese Anstiege manchmal von Anstiegen des Gesamtbilirubins begleitet. Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins werden vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen in Erwägung zu ziehen.

Entwickeln Patienten klinische Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung, ist die Behandlung zu unterbrechen und eine zeitnahe Bestimmung der Serumtransaminasen und des Gesamtbilirubins vorzunehmen. Bei ALT- oder AST-Werten $>5 \times$ Obergrenze des Normalbereichs (ULN, *upper limit of normal*) oder ALT- oder AST-Werten $>3 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $>2 \times$ ULN ist die Behandlung zu unterbrechen. Die Laborwerte sind engmaschig zu überwachen, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen. Patienten, die die Behandlung nach einer Unterbrechung wieder aufnehmen, müssen engmaschig kontrolliert werden.

Bei Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener Lebererkrankung ist IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn erwartet wird, dass der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von IVA/TEZ/ELX nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 3).

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit IVA/TEZ/ELX behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Depressionen

Bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, liegen Berichte über Depressionen (einschließlich Suizidgedanken und Suizidversuch) vor, die in der Regel innerhalb von drei Monaten

nach Behandlungsbeginn und bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte auftraten (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde über eine Verbesserung der Symptome nach Dosisreduktion oder nach dem Absetzen der Behandlung berichtet. Patienten (und Betreuer) sind darauf hinzuweisen, dass sie auf depressive Verstimmungen, Suizidgedanken, ungewöhnliche Verhaltensänderungen, Angst oder Schlaflosigkeit achten und bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufsuchen müssen.

Kinder und Jugendliche

Bei jüngeren Kindern (im Alter von 2–5 Jahren), die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, wurden Verhaltensänderungen berichtet, die in der Regel innerhalb der ersten zwei Monate nach Behandlungsbeginn auftraten. In einigen Fällen kam es nach Absetzen der Behandlung zu einer Besserung der Symptome.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion / terminaler Niereninsuffizienz vor. Daher sollte die Anwendung bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Mutationen, bei denen ein Ansprechen auf die Modulatortherapie unwahrscheinlich ist

Bei Patienten, deren Genotyp aus zwei *CFTR*-Mutationen besteht, die bekanntermaßen kein CFTR-Protein bilden (d. h. zwei Klasse-I-Mutationen), ist nicht mit einem Ansprechen auf die Modulatortherapie zu rechnen.

Klinische Studien mit einem direkten Vergleich von IVA/TEZ/ELX mit TEZ/IVA oder IVA

Es wurden keine klinischen Studien mit einem direkten Vergleich von IVA/TEZ/ELX mit TEZ/IVA oder IVA bei Patienten durchgeführt, die keine *F508del*-Varianten aufweisen.

Patienten nach Organtransplantation

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit häufig angewendeten Immunsuppressiva siehe Abschnitt 4.5.

Hautausschläge

Hautausschläge treten in der Regel im ersten Behandlungsmonat auf. Die meisten Fälle waren leicht bis mittelschwer und in seltenen Fällen traten zusätzlich Symptome wie Fieber oder Gesichtsschwellungen auf. In den meisten Fällen wurde die Verabreichung von IVA/TEZ/ELX fortgesetzt und der Hautausschlag klang ohne Behandlung ab. Bei Kindern treten Hautausschläge häufiger auf als bei Erwachsenen. Im Vergleich zu Männern war die Häufigkeit von Hautausschlägen bei Frauen ebenfalls höher, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen (siehe Abschnitt 4.8). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hormonelle Kontrazeptiva eine Rolle beim Auftreten von Hautausschlägen spielen. Bei Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden und einen Hautausschlag entwickeln, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA und der hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen des Hautausschlags sollte geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA ohne hormonelle Kontrazeptiva angemessen ist. Wenn der Hautausschlag nicht zurückkehrt, kann auch die Wiederaufnahme der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

In die klinischen Studien zu IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese Patienten anders ansprechen als jüngere Erwachsene. Die Dosisempfehlungen beruhen auf dem pharmakokinetischen Profil und den Erkenntnissen aus klinischen Studien mit Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit IVA und IVA-Monotherapie (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von IVA deutlich vermindert und es wird eine Abnahme der Bioverfügbarkeit von ELX und TEZ erwartet, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust bei IVA/TEZ/ELX und IVA führt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA erhöht. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und IVA muss angepasst werden, wenn sie gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).

Katarakte

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Behandlung mit IVA enthaltenden Behandlungsregimen über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden, eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf die Behandlung mit IVA zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von ELX, TEZ und/oder IVA

CYP3A-Induktoren

ELX, TEZ und IVA sind Substrate von CYP3A (IVA ist ein sensitives Substrat von CYP3A). Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren kann unter Umständen zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit und folglich zu einer verminderten Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von IVA und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer deutlichen Abnahme der Fläche unter der Kurve (AUC) von IVA um 89 %. Demnach ist auch zu erwarten, dass die Bioverfügbarkeit von ELX und TEZ bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren ebenfalls herabgesetzt sein wird; die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Beispiele für starke CYP3A-Induktoren sind:

- Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte die AUC von ELX um das 2,8-Fache und die AUC von TEZ um das 4,0- bis 4,5-Fache. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol und Ketoconazol erhöhte sich die AUC von IVA um das 15,6-Fache bzw. das 8,5-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und IVA sollte reduziert werden, wenn diese gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Beispiele für starke CYP3A-Inhibitoren sind:

- Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol
- Telithromycin und Clarithromycin

Simulationen deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit den mäßigen CYP3-Inhibitoren Fluconazol, Erythromycin und Verapamil die AUC von ELX und TEZ um das etwa 1,9-Fache bis 2,3-Fache erhöhen könnte. Die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol erhöhte die IVA-AUC um das 2,9-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und von IVA ist zu reduzieren, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Beispiele für mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind:

- Fluconazol
- Erythromycin

Der gleichzeitige Verzehr von Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Inhaltsstoffe enthält, die mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind, kann die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA erhöhen. Während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und IVA ist auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2).

Ciprofloxacin

Die gleichzeitige Anwendung von ELX/TEZ/IVA mit Ciprofloxacin wurde nicht untersucht. Ciprofloxacin hatte jedoch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von TEZ oder IVA und es ist auch nicht zu erwarten, dass es einen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von ELX hat. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von IVA/TEZ/ELX mit Ciprofloxacin keine Dosisanpassung erforderlich.

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass ELX ein Substrat für die Efflux-Transporter P-gp (*P*-Glykoprotein) und BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*, *Brustkrebsresistenzprotein*) ist, aber kein Substrat für OATP1B1 oder OATP1B3. Aufgrund seiner hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit für eine intakte Ausscheidung wird nicht erwartet, dass die Bioverfügbarkeit von ELX durch die gleichzeitige Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren maßgeblich beeinflusst wird.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass TEZ ein Substrat für den Aufnahme-Transporter OATP1B1 (*Organo-Anion-Transporter B1*) und die Efflux-Transporter P-gp und BCRP ist. TEZ ist kein Substrat von OATP1B3. Es ist aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem TEZ mit keiner erheblichen Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Tezacaftor durch gleichzeitig angewendete Inhibitoren von OATP1B1, P-gp oder BCRP zu rechnen. Die Bioverfügbarkeit von M2-TEZ (einem TEZ-Metaboliten) kann jedoch durch P-gp-Inhibitoren erhöht werden. Bei der Anwendung von P-gp-Inhibitoren (wie z. B. Ciclosporin) zusammen mit IVA/TEZ/ELX ist daher Vorsicht geboten.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass IVA kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 oder P-gp ist. IVA und seine Metaboliten sind *in vitro*-Substrate von BCRP. Aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem Ivacaftor ist nicht damit zu rechnen, dass die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren die Bioverfügbarkeit

von IVA und M1-IVA verändert, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von M6-IVA voraussichtlich nicht klinisch relevant sind.

Arzneimittel, die von ELX, TEZ und/oder IVA beeinflusst werden

CYP2C9-Substrate

IVA kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit IVA/TEZ/ELX und IVA eine Überwachung der INR (*International Normalized Ratio*) empfohlen. Andere Arzneimittel, bei denen es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit kommen kann, sind Glimepirid und Glipizid; bei der Anwendung dieser Arzneimittel ist daher Vorsicht geboten.

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

Bei gleichzeitiger Anwendung von IVA oder TEZ/IVA mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte sich die AUC von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch IVA übereinstimmt. Die Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.

ELX und M23-ELX hemmen die Aufnahme durch OATP1B1 und OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA erhöhten die AUC von Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, um das 1,2-Fache. Bei Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, wie z. B. Statine, Glibenclamid/Glyburid, Nateglinid und Repaglinid, kann die gleichzeitige Anwendung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Substraten von OATP1B1 oder OATP1B3 ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung erfolgen. Bilirubin ist ein OATP1B1- und OATP1B3-Substrat. In Studie 445-102 wurden leichte Anstiege des mittleren Gesamtbilirubins beobachtet (Veränderung um bis zu 4,0 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert). Dieser Befund stimmt überein mit der *In-vitro*-Hemmung der Bilirubin-Transporter OATP1B1 und OATP1B3 durch ELX und M23-ELX.

ELX und IVA sind BCRP-Inhibitoren. Die gleichzeitige Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln erhöhen, die BCRP-Substrate sind, wie z. B. Rosuvastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit BCRP-Substraten ist eine entsprechende Überwachung erforderlich.

Hormonelle Kontrazeptiva

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA wurden zusammen mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel untersucht und hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Es ist nicht zu erwarten, dass IVA/TEZ/ELX und IVA einen Einfluss auf die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva haben.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von ELX, TEZ oder IVA bei Schwangeren hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine

Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen ist es vorzuziehen, eine Anwendung von IVA/TEZ/ELX während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Begrenzte Daten zeigen, dass ELX, TEZ und IVA in die Muttermilch übergehen und im Plasma gestillter Neugeborener/Kinder behandelter Frauen nachgewiesen wurden. Es liegen keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen von IVA/TEZ/ELX bei Neugeborenen/Kindern vor. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX verzichtet werden soll/die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von ELX, TEZ und IVA auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei klinisch relevanten Expositionen hatte TEZ keinen Einfluss auf die Fertilität und Fortpflanzungsleistungsindizes von männlichen und weiblichen Ratten. ELX und IVA hatten eine Wirkung auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es liegen Berichte über Schwindelgefühl bei Patienten unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA, TEZ/IVA in Kombination mit IVA und unter IVA-Monotherapie vor (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Schwindelgefühl sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten ab 12 Jahren, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten, waren Kopfschmerz (17,3 %), Diarrhoe (12,9 %), Infektion der oberen Atemwege (11,9 %) und Aminotransferase erhöht (10,9 %).

Die schwerwiegende Nebenwirkung Hautausschlag bei Patienten im Alter ab 12 Jahren wurde von 1,5 % der Patienten berichtet, die mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 zeigt Nebenwirkungen, die unter IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA, unter TEZ/IVA in Kombination mit IVA und unter IVA-Monotherapie beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 4: Nebenwirkungen		
MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege*, Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Rhinitis*, Influenza*	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie*	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Depressionen, Verhaltensänderungen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*, Schwindelgefühl*	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenschmerzen, Beschwerden im Ohr, Tinnitus, Trommelfellhyperämie, Gleichgewichtsstörungen (vestibuläre Störungen)	Häufig
	Verstopfte Ohren	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase*	Sehr häufig
	Rhinorrhoe*, verstopfte Nasennebenhöhlen, Rachenrötung, anormale Atmung*	Häufig
	Giemen*	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe*, Bauchschmerzen*	Sehr häufig
	Übelkeit, Oberbauchschmerzen*, Blähungen*	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstiege	Sehr häufig
	Alaninaminotransferase erhöht*	Sehr häufig
	Aspartataminotransferase erhöht*	Sehr häufig
	Leberschädigung†, Anstieg des Gesamtbilirubins†	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag*	Sehr häufig
	Akne*, Pruritus*	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Raumforderung in der Brust	Häufig
	Brustentzündung, Gynäkomastie, Affektion der Brustwarzen, Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich
Untersuchungen	Bakterien im Sputum, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*	Sehr häufig
	Erhöhter Blutdruck*	Gelegentlich
<p>* Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA beobachtet wurden.</p> <p>† Leberschädigung (Anstiege von ALT und AST sowie Gesamtbilirubin) wurde anhand von Daten nach der Markteinführung für IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA berichtet. Die Häufigkeit ist anhand der vorliegenden Daten nicht abschätzbar.</p>		

Die Sicherheitsdaten der folgenden Studien stimmten mit den in Studie 445-102 beobachteten Sicherheitsdaten überein.

- Eine 4-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie an 107 Patienten ab 12 Jahren (Studie 445-103).

- Eine 192-wöchige, offene Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit (Studie 445-105) bei 506 Patienten, die aus Studie 445-102 und 445-103 übernommen wurden.
- Eine 8-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie an 258 Patienten ab 12 Jahren (Studie 445-104).
- Eine 24-wöchige offene Studie (Studie 445-106) an 66 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren.
- Eine 24-wöchige, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie (Studie 445-116) an 121 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren.
- Eine 192-wöchige, zweiteilige (Teil A und Teil B), offene Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit (Studie 445-107) für 64 Patienten im Alter ab 6 Jahren, die aus der Studie 445-106 übernommen wurden.
- Eine 24-wöchige offene Studie (Studie 445-111) an 75 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren.
- Eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Studie 445-124) an 307 Patienten im Alter ab 6 Jahren.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Transaminasenanstiege

In Studie 445-102 betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von > 8 , > 5 oder $> 3 \times \text{ULN}$ bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten 1,5 %, 2,5 % bzw. 7,9 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,0 %, 1,5 % bzw. 5,5 %. Die Inzidenz der Nebenwirkung Transaminasenanstiege betrug bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten 10,9 % und 4,0 % bei den mit Placebo behandelten Patienten.

In den offenen Studien brachen einige Patienten die Behandlung aufgrund erhöhter Transaminasenwerte ab. Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Behandlungsabbruch aufgrund erhöhter Transaminasenwerte berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hautausschläge

Studien bei mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten über 12 Jahren zeigten eine Inzidenz von Hautausschlägen (z. B. Hautausschlag, juckender Hautausschlag) von 10,9 % (Studie 445-102) im Vergleich zu 6,5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Bei Kindern und Jugendlichen war die Inzidenzrate höher (weitere Einzelheiten finden Sie im Abschnitt „Kinder und Jugendliche“). Die Inzidenz von Hautausschlägen nach Geschlecht des Patienten betrug 5,8 % bei Männern und 16,3 % bei Frauen unter den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten und 4,8 % bei Männern sowie 8,3 % bei Frauen unter den mit Placebo behandelten Patienten. Unter den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten lag die Inzidenz von Hautausschlägen bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen, bei 20,5 % und bei Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva einnahmen, bei 13,6 % (siehe Abschnitt 4.4).

Insgesamt treten Hautausschläge in der Regel im ersten Behandlungsmonat auf. Die meisten Fälle waren leicht bis mittelschwer, und in seltenen Fällen war der Hautausschlag mit zusätzlichen Symptomen wie Fieber oder Gesichtsschwellungen verbunden. In den meisten Fällen wurde die Verabreichung von IVA/TEZ/ELX fortgesetzt und der Hautausschlag klang ohne Behandlung ab.

Kreatinphosphokinaseanstieg

In Studie 445-102 betrug die Inzidenz von maximalen Kreatinphosphokinasespiegeln $> 5 \times \text{ULN}$ 10,4 % unter IVA/TEZ/ELX und 5,0 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die beobachteten Kreatinphosphokinaseanstiege waren im Allgemeinen vorübergehend und asymptomatisch und vielen ging eine körperliche Betätigung voraus.

Blutdruckanstieg

In Studie 445-102 betrug der maximale Anstieg des mittleren systolischen und diastolischen Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert 3,5 mmHg bzw. 1,9 mmHg bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten (Ausgangswert: 113 mmHg systolisch und 69 mmHg diastolisch) und

0,9 mmHg bzw. 0,5 mmHg bei den mit Placebo behandelten Patienten (Ausgangswert: 114 mmHg systolisch und 70 mmHg diastolisch).

Der Anteil der Patienten, die mindestens zweimal einen systolischen Blutdruck > 140 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck > 90 mmHg hatten, betrug 5,0 % bzw. 3,0 % bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten, verglichen mit 3,5 % bzw. 3,5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA in den Studien 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 und 445-124 wurden bei 272 Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren ausgewertet. Das Sicherheitsprofil von Kindern und Jugendlichen deckt sich im Allgemeinen mit dem von erwachsenen Patienten.

In Studie 445-106 bei Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) > 8, > 5 und > 3 × ULN 0 %, 1,5 % bzw. 10,6 %. Von den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten hatte keiner einen Transaminasenanstieg > 3 × ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 × ULN assoziiert war, und kein Patient brach die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen ab (siehe Abschnitt 4.4).

In Studie 445-111 bei Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) > 8, > 5 und > 3 × ULN 1,3 %, 2,7 % bzw. 8,0 %. Von den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten hatte keiner einen Transaminasenanstieg > 3 × ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 × ULN assoziiert war, und kein Patient brach die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen ab (siehe Abschnitt 4.4).

Hautausschlag

Während Studien an Patienten über 12 Jahren eine Inzidenzrate von 10,9 % zeigten (Studie 445-102), lag die Inzidenzrate bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren bei 24,2 % (Studie 445-106). In Studie 445-111 bei Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren zeigten 15 Teilnehmer (20,0 %) mindestens 1 Hautausschlag, 4 Mädchen (9,8 %) und 11 Jungen (32,4 %).

Linsentrübung

Bei einem Patienten trat eine Linsentrübung als unerwünschtes Ereignis auf.

Verhaltensänderungen

Die meisten Fälle von Verhaltensänderungen wurden bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren berichtet.

Andere besondere Patientengruppen

Mit Ausnahme der Geschlechtsunterschiede beim Hautausschlag war das Sicherheitsprofil von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Allgemeinen in allen Subgruppen von Patienten ähnlich; dies gilt auch für die Auswertung nach Alter, nach dem Ausgangswert für das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts (ppFEV₁) und die geographische Region.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit IVA/TEZ/ELX steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für den Respirationstrakt, ATC-Code: R07AX32

Wirkmechanismus

ELX und TEZ sind CFTR-Korrektoren, die an verschiedene Stellen des CFTR-Proteins binden, so eine additive Wirkung auf die zelluläre Verarbeitung und den Transport von CFTR haben und dadurch die Menge von CFTR-Protein an der Zelloberfläche im Vergleich zu jedem der beiden Wirkstoffe allein erhöhen. IVA verstärkt die CFTR-Kanal-Öffnungswahrscheinlichkeit (oder Gating-Aktivität) des CFTR-Proteins auf der Zelloberfläche.

Die kombinierte Wirkung von ELX, TEZ und IVA ist eine Zunahme der Menge und Funktion von CFTR an der Zelloberfläche, was zu einer erhöhten CFTR-Aktivität führt, die anhand des CFTR-vermittelten Chloridionentransports messbar ist.

CFTR-Chloridtransport-Assay in *Fischer Rat Thyroid* (FRT)-Zellen, die mutiertes CFTR exprimieren

Das Ansprechen des Chloridtransports von mutiertem CFTR-Protein auf IVA/TEZ/ELX wurde in elektrophysiologischen Studien in der Ussing-Kammer unter Verwendung eines Panels von FRT-Zelllinien, die mit einzelnen *CFTR*-Mutationen transfiziert waren, untersucht. IVA/TEZ/ELX erhöhten den Chloridtransport in den FRT-Zellen, die bestimmte *CFTR*-Mutationen exprimieren.

Der Schwellenwert für das Ansprechen des CFTR-Chloridtransports *in vitro* war definiert als ein Nettoanstieg von mindestens 10 % des Normalwerts gegenüber dem Ausgangswert, weil dies prädiktiv für einen klinischen Nutzen ist oder zumindest eine vernünftige Vorhersage des klinischen Nutzens erwarten lässt. Die Höhe der Nettoveränderung gegenüber dem Ausgangswert des CFTR-vermittelten Chloridtransports *in vitro* korreliert bei einzelnen Mutationen nicht mit dem Umfang des klinischen Ansprechens.

Bei CF wird das Vorliegen einer CFTR-Mutation, die gemäß der *In-vitro*-Daten in FRT-Zellen auf IVA/TEZ/ELX anspricht, wahrscheinlich zu einem klinischen Ansprechen führen.

Tabelle 5 zeigt *CFTR*-Mutationen, die in das Anwendungsgebiet für die Kaftrio-Behandlung einbezogen wurden. Das Vorliegen von CFTR-Mutationen, die in dieser Tabelle aufgeführt sind, ersetzt nicht die Diagnose einer zystischen Fibrose und darf nicht als alleiniges Kriterium für die Verschreibung der Behandlung herangezogen werden.

Tabelle 5: *CFTR*-Mutationen, die gemäß klinischen und/oder *In-vitro*-Daten als ansprechend auf IVA/TEZ/ELX identifiziert wurden

293A→G	E264V	H939R	N1088D	S108F
314del9	E282D	H939R;H949L‡	N1195T	S158N
546insCTA	E292K	H954P	N1303I	S182R
548insTAC	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
711+3A→G*	E403D	H1079P	P5L†	S341P
1140-1151dup	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507 1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G

Tabelle 5: CFTR-Mutationen, die gemäß klinischen und/oder *In-vitro*-Daten als ansprechend auf IVA/TEZ/ELX identifiziert wurden

2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G*†	E1433K	I336K	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I336L	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I444S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I497S	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I502T	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506L	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V	Q98R	S912L;G1244V
3849+10kbC→T*†	F433L	I506V;D1168G‡	Q151K	‡
3850G→A	F508C;S1251 N‡	I521S	Q179K	S912T
3978G→C	F508del*	I530N	Q237E	S945L*†
A46D	F508del;R1438W‡	I556V	Q237H	S955P
A62P	F575Y	I586V	Q237P	S977F
A107G	F587I	I601F	Q359K;T360K‡	S977F;R1438W
A120T	F587L	I618N	Q359R	‡
A141D	F693L(TTG)	I618T	Q372H	S1045Y
A155P	F932S	I980K	Q493L	S1118F
A234D	F1016S	I1023R	Q493R	S1159F
A234V	F1052V	I1139V	Q552P	S1159P
A238V	F1074L	I1203V	Q1012P	S1188L
A309D	F1078S	I1234L	Q1209P	S1251N
A349V	F1099L	I1234V	Q1291H	S1255P
A357T	F1107L	I1269N	Q1291R	T338I
A455E*†	G27E	I1366N	Q1313K	T351I
A455V	G27R	I1366T	Q1352H	T351S
A457T	G126D	K162E	R31L	T351S;R851L‡
A462P	G178E	K464E	R74Q	T388M
A534E	G178R	K464N	R74Q;R297Q‡	T465I
A554E	G194R	K522E	R74Q;V201M;D1270N‡	T501A
A566D	G194V	K522Q	R74W	T582S
A872E	G213E	K951E	R74W;D1270N‡	T908N
A1006E	G213E;R668C‡	K1060T	R74W;R1070W;D1270 N‡	T990I
A1025D	G213V	L15P	R74W;S945L‡	T1036N*
A1067P	G226R	L15P;L1253F‡	R74W;V201M‡	T1057R
A1067T	G239R	L32P	R74W;V201M;D1270N ‡	T1086A
A1067V	G253R	L88S	R75Q;L1065P‡	T1086I
A1081V	G314E	L102R;F1016S‡	R75Q;N1088D‡	T1246I
A1087P	G314R	L137P	R75Q;S549N‡	T1299I
A1319E	G424S	L159S	R117C†	T1299K
A1374D	G437D	L165S	R117C;G576A;R668C‡	V11I
A1466S	G461R	L167R	R117G	V93D
C225R	G461V	L206W*†	R117H*	V201M
C491R	G463V	L210P	R117L	V232A
C590Y	G480C	L293P	R117L;L997F‡	V232D
C866Y	G480D	L327P	R248K	V317A
c.1367_1369dupTTG	G480S	L333F	R258G	V322M
D58H	G500D	L333H	R297Q	V392G
D58V	G545R	L346P	R334L	V456A
D110E	G551A	L441P	R334Q	V456F
D110H	G551D*	L453S	R334W†	V520I
D110N	G551R	L467F		V562I;A1006E‡
D192G	G551S	L558F		V562L
D192N	G576A;R668C‡	L619S		V591A
	G576A;S1359Y‡	L633P		V603F
	G622D	L636P		V920L

Tabelle 5: CFTR-Mutationen, die gemäß klinischen und/oder *In-vitro*-Daten als ansprechend auf IVA/TEZ/ELX identifiziert wurden

D373N	G622V	L927P	R347H*	V920M
D426N	G628A	L967F;L1096R‡	R347L	V1008D
D443Y	G628R	L973F	R347P	V1010D
D443Y;G576A;R668C	G85E*†	L1011S	R352Q	V1153E
‡	G930E	L1065R	R352W	V1240G
D529G	G970D	L1077P*†	R516S	V1293G
D565G	G970S	L1227S	R553Q	V1293I
D567N	G970V	L1324P	R555G	V1415F
D579G	G1047D	L1335P	R600S	W202C
D614G	G1047R	L1388P	R709Q	W361R
D651H	G1061R	L1480P	R751L	W496R
D651N	G1069R	M150K	R792G	W1098C
D806G	G1123R	M150R	R792Q	W1282G
D924N	G1173S	M152L	R810G	W1282R
D979A	G1237V	M152V	R851L	Y89C
D979V	G1244E	M265R	R933G	Y109H
D985H	G1244R	M348K	R1048G	Y109N
D985Y	G1247R	M394L	R1066C†	Y122C
D993A	G1249E	M469V	R1066G	Y161C
D993G	G1249R	M498I	R1066H*†	Y161D
D993Y	G1265V	M952I	R1070P	Y161S
D1152A	G1298V	M952T	R1070Q	Y301C
D1152H*†	G1349D	M961L	R1070W	Y563N
D1270N*	G149R;G576A;R668C‡	M1101K*†	R1162Q	Y913S
D1270Y	H139L	M1137R	R1239S	Y919C
D1312G	H139R	M1137V	R1283G	Y1014C
D1377H	H146R	M1210K	R1283M	Y1032C
D1445N	H199Q	N186K	R1283S	Y1032N
E56K	H199Y	N187K	R1438W	Y1073C
E60K	H609L	N396Y	S13F	Y1092H
E92K	H620P	N418S	S13P	Y1381H
E116K	H620Q	N900K	S18I	
E116Q			S18N	
E193K			S50P	
E217G				

Es gibt Patienten mit CF, die zwei seltene Nicht-*F508del*-CFTR-Mutationen aufweisen, die nicht in Tabelle 5 aufgeführt sind. Sofern bei diesen Patienten nicht zwei Klasse-I (Null)-Mutationen (Mutationen, die bekanntlich kein CFTR-Protein bilden) vorliegen (siehe Abschnitt 4.1), könnten sie auf die Behandlung ansprechen. Bei solchen Patienten kann Kaftrio in Erwägung gezogen werden, wenn der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt.

Die individuelle CF-Diagnose ist auf der Grundlage der diagnostischen Leitlinien und einer klinischen Beurteilung zu stellen, da bei Patienten mit demselben Genotyp erhebliche Unterschiede im Phänotyp bestehen können.

* Mutationen, die von klinischen Daten unterstützt werden.

† Mutationen, die von Real-World-Daten von ≥ 5 Patienten unterstützt werden.

‡ Komplexe/zusammengesetzte Mutationen, bei denen ein einzelnes Allel des CFTR-Gens mehrere Mutationen hat, die unabhängig von Mutationen auf dem anderen Allel existieren.

Nicht näher bezeichnete Mutationen werden auf der Grundlage des FRT-Assays berücksichtigt, bei dem ein positives Ergebnis auf ein klinisches Ansprechen hindeutet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungen auf die Schweißchloridkonzentration

In Studie 445-102 (Patienten mit einer *F508del*-Mutation auf einem Allel und einer Mutation auf dem zweiten Allel, für die entweder keine Produktion von CFTR-Protein vorhergesagt wird oder die zu einem CFTR-Protein führt, das kein Chlorid transportiert und *in vitro* nicht auf andere CFTR-Modulatoren [IVA und TEZ/IVA] anspricht) wurde eine Verringerung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert in Woche 4 beobachtet und über den

24-wöchigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten. Der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert bis zu einschließlich Woche 24 betrug -41,8 mmol/l (95 %-KI: -44,4; -39,3; $p < 0,0001$).

In Studie 445-103 (Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind) betrug der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zu TEZ/IVA in Kombination mit IVA für die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert in Woche 4 -45,1 mmol/l (95 % KI: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$).

In Studie 445-104 (Patienten waren heterozygot für die *F508del*-Mutation und hatten eine Mutation auf dem zweiten Allel, die mit einem Gating-Defekt oder mit CFTR-Restaktivität assoziiert ist) betrug die mittlere, absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 8 für die Gruppe mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA -22,3 mmol/l (95 % KI: -24,5; -20,2; $p < 0,0001$). Der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zur Kontrollgruppe (IVA-Gruppe oder Gruppe mit TEZ/IVA in Kombination mit IVA) betrug -23,1 mmol/l (95 %-KI: -26,1; -20,1; $p < 0,0001$).

In Studie 445-106 (Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation sind) betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline ($n = 62$) bis einschließlich Woche 24 ($n = 60$) -60,9 mmol/l (95 %-KI: -63,7; -58,2)*. Die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 12 ($n = 59$) betrug -58,6 mmol/l (95 %-KI: -61,1; -56,1).

* Es standen nicht für alle in die Analysen einbezogenen Teilnehmer Daten von allen Nachbeobachtungsvisiten zur Verfügung; dies gilt insbesondere für den Zeitraum ab Woche 16. Die Möglichkeit zur Datenerfassung in Woche 24 wurde durch die COVID-19-Pandemie erschwert. Die Daten von Woche 12 sind von der Pandemie weniger betroffen.

In Studie 445-116 (Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation sind) führte die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA zu einer Abnahme der Schweißchloridkonzentration bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zu Placebo. Der mittlere Behandlungsunterschied (LS) zwischen der Gruppe mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA und der Placebo-Gruppe in Bezug auf die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 betrug -51,2 mmol/l (95 %-KI: -55,3; -47,1; nominal $p < 0,0001$).

In Studie 445-124 (Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einer qualifizierenden Nicht-*F508del*-*CFTR*-Mutation, die auf IVA/TEZ/ELX anspricht [siehe Tabelle 6]) betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zu Placebo -28,3 mmol/l (95 %-KI: -32,1; -24,5 mmol/l; $p < 0,0001$).

Kardiovaskuläre Wirkungen

Wirkung auf das QT-Intervall

Bei Dosen bis zum Zweifachen der empfohlenen Höchstdosis von ELX und dem Dreifachen der empfohlenen Höchstdosis von TEZ und IVA wurde das QT/QTc-Intervall bei gesunden Probanden nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß verlängert.

Herzfrequenz

In Studie 445-102 wurde bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, eine mittlere Abnahme der Herzfrequenz um 3,7 bis 5,8 Schläge pro Minute (S/min) gegenüber dem Ausgangswert (76 S/min) beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA bei CF-Patienten wurde in sechs Phase-3-Studien nachgewiesen. Die in diese Studien eingeschlossenen Patienten waren homozygot für die *F508del*-Mutation oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und hatten eine Minimalfunktionsmutation (MF), einen Gating-Defekt oder eine mit CFTR-Restaktivität assoziierte Mutation auf dem zweiten Allel. In Studie 445-124 wurden Patienten mit mindestens einer qualifizierenden Nicht-*F508del*-CFTR-Mutation aufgenommen, die auf IVA/TEZ/ELX anspricht (siehe Tabelle 6).

Bei Studie 445-102 handelte es sich um eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie an Patienten, die eine *F508del*-Mutation auf einem Allel und eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel aufwiesen. CF-Patienten, die für diese Studie in Frage kamen, mussten entweder Klasse-I-Mutationen aufweisen, die voraussichtlich zu keiner Bildung von CFTR-Protein führen (einschließlich Nonsense-Mutationen, kanonische Spleißmutationen sowie kleiner (≤ 3 Nukleotide) und nicht-kleiner (> 3 Nukleotide) Insertions-/Deletions-Frameshift-Mutationen) oder Missense-Mutationen, die zu einem CFTR-Protein führen, das kein Chlorid transportiert und *in vitro* nicht auf IVA und TEZ/IVA anspricht. Die häufigsten Allele mit Minimalfunktion, die in der Studie untersucht wurden, waren *G542X*, *W1282X*, *R553X* und *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* und *1898+1G→A*; *3659delC* und *394delTT*; *CFTRdele2,3* sowie *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* und *R560T*. Insgesamt 403 Patienten ab 12 Jahren (mittleres Alter 26,2 Jahre) wurden randomisiert einer Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA oder Placebo zugewiesen. Die Patienten hatten beim Screening ein ppFEV₁ zwischen 40 und 90 %. Der mittlere ppFEV₁-Ausgangswert betrug 61,4 % (Bereich: 32,3 %; 97,1 %).

Studie 445-103 war eine 4-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie an Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation waren. Insgesamt 107 Patienten im Alter ab 12 Jahren (Durchschnittsalter 28,4 Jahre) erhielten während einer 4-wöchigen, offenen Einleitungsphase („run-in“ Phase) TEZ/IVA in Kombination mit IVA und wurden dann auf eine Behandlung mit entweder IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA oder TEZ/IVA in Kombination mit IVA während einer 4-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase randomisiert. Die Patienten hatten beim Screening einen ppFEV₁-Wert zwischen 40 % und 90 %. Der mittlere ppFEV₁-Ausgangswert nach der Einleitungsphase betrug 60,9 % (Bereich: 35,0 %, 89,0 %).

Studie 445-104 war eine 8-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie an Patienten, die heterozygot waren für die *F508del*-Mutation und eine Mutation auf dem zweiten Allel hatten, die mit einem Gating-Defekt (Gating) oder mit CFTR-Restaktivität (RF) assoziiert ist. In einer 4-wöchigen offenen Einleitungsphase („run-in“ Phase) wurden insgesamt 258 Patienten ab 12 Jahren (mittleres Alter 37,7 Jahre) entweder mit IVA (F/Gating) oder TEZ/IVA in Kombination mit IVA (F/RF) behandelt, und Patienten mit dem F/R117H-Genotyp erhielten IVA während der Einleitungsphase. Die Patienten wurden dann randomisiert einer Behandlung mit entweder IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA zugeteilt oder setzten die CFTR-Modulator-Therapie fort, die sie während der Einleitungsphase erhielten. Die Patienten hatten beim Screening einen ppFEV₁-Wert zwischen 40 % und 90 %. Das mittlere ppFEV₁ bei Baseline, im Anschluss an die Einleitungsphase, betrug 67,6 % (Bereich: 29,7 %; 113,5 %).

Studie 445-106 war eine 24-wöchige offene Studie an Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation waren. Insgesamt 66 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittleres Alter bei Baseline 9,3 Jahre) erhielten eine Dosis abhängig von ihrem Gewicht. Patienten mit einem Körpergewicht < 30 kg bei Baseline erhielten zwei Tabletten IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg am Morgen und eine Tablette IVA 75 mg am Abend. Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bei Baseline erhielten zwei Tabletten IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg am Morgen und eine Tablette IVA 150 mg am Abend. Beim Screening hatten die Patienten einen ppFEV₁-Wert von ≥ 40 % und wogen ≥ 15 kg. Der mittlere ppFEV₁-Wert bei Baseline betrug 88,8 % (Bereich: 39,0 %; 127,1 %).

Studie 445-116 war eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittleres Alter bei Baseline: 9,2 Jahre), die heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation sind. Insgesamt wurden 121 Patienten für eine Behandlung mit Placebo oder IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA randomisiert. Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten und bei Baseline <30 kg wogen, erhielten zwei Tabletten IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg am Morgen und eine Tablette IVA 75 mg am Abend. Patienten, die bei Baseline ≥ 30 kg wogen, erhielten zwei Tabletten IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg am Morgen und eine Tablette IVA 150 mg am Abend. Beim Screening hatten die Patienten einen ppFEV₁-Wert ≥ 70 % [mittlerer ppFEV₁-Wert bei Baseline 89,3 % (Bereich: 44,6 %; 121,8 %)], LCI_{2,5} $\geq 7,5$ [mittlerer LCI_{2,5} bei Baseline 10,01 (Bereich: 6,91; 18,36)] und wogen ≥ 15 kg.

Studie 445-124 war eine 24-wöchige, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie an Patienten im Alter ab 6 Jahren. Für die Studienteilnahme kamen Patienten mit mindestens einer qualifizierenden Nicht-*F508del*-CFTR-Mutation, die auf IVA/TEZ/ELX anspricht (siehe Tabelle 6), infrage, bei denen keine (andere auf IVA/TEZ/ELX ansprechende) Ausschlussmutation vorlag.

Tabelle 6: Geeignete CFTR-Mutationen, die auf IVA/TEZ/ELX ansprechen				
<i>2789+5G>A</i>	<i>D1152H</i>	<i>L997F</i>	<i>R117C</i>	<i>T338I</i>
<i>3272-26A>G</i>	<i>G85E</i>	<i>M1101K</i>	<i>R347H</i>	<i>V232D</i>
<i>3849+10kbC>T</i>	<i>L1077P</i>	<i>P5L</i>	<i>R347P</i>	
<i>A455E</i>	<i>L206W</i>	<i>R1066H</i>	<i>S945L</i>	

In die Studie wurden insgesamt 307 Patienten aufgenommen und erhielten eine ihrem Alter und Körpergewicht angepasste Behandlung. Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht < 30 kg bei Baseline (n = 31) erhielten eine Behandlung mit ELX 100 mg 1 x täglich/TEZ 50 mg 1 x täglich/IVA 75 mg alle 12 Std. Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bei Baseline erhielten eine Behandlung mit ELX 200 mg 1 x täglich/TEZ 100 mg 1 x täglich/IVA 150 mg alle 12 Std. Patienten im Alter ≥ 12 Jahren bei Baseline erhielten eine Behandlung mit ELX 200 mg 1 x täglich/TEZ 100 mg 1 x täglich/IVA 150 mg alle 12 Std. Die Patienten hatten einen ppFEV₁-Wert ≥ 40 % und ≤ 100 % und waren beim Screening 6 Jahre oder älter. Der mittlere ppFEV₁-Wert bei Baseline betrug 67,7 % (Bereich: 34,0 %; 108,7 %).

Die Patienten in diesen Studien setzten ihre CF-Therapien (z. B. Bronchodilatoren, inhalierte Antibiotika, Dornase-alfa und hypertone Natriumchloridlösung) fort, während etwaige frühere CFTR-Modulatortherapien, mit Ausnahme der Studienarzneimittel, abgesetzt wurden. Die Patienten hatten eine bestätigte CF-Diagnose.

Studie CFD-016 war eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Auswertung der klinischen Ergebnisse im medizinischen Versorgungsalltag bei Patienten im Alter ab 6 Jahren. Die Patienten hatten mindestens eine auf IVA/TEZ/ELX ansprechende Mutation und wiesen keine *F508del*-Mutation auf. Insgesamt wurden 422 Patienten ausgewertet und es lagen insgesamt 82 auf IVA/TEZ/ELX ansprechende Nicht-*F508del*-Mutationen vor. Der mittlere ppFEV₁-Wert bei Baseline betrug 74,15 %.

Patienten der Studien 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 und 445-124 mit einer Lungeninfektion mit Mikroorganismen, die mit einer rascheren Abnahme der Lungenfunktion assoziiert sind, wie unter anderem *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* oder *Mycobacterium abscessus*, oder die beim Screening einen abnormalen Leberfunktionstest aufwiesen (ALT, AST, ALP oder GGT $\geq 3 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN), waren ausgeschlossen. Patienten der Studien 445-102 und 445-103 konnten in eine 192-wöchige offene Verlängerungsstudie (Studie 445-105) übernommen werden.

Die Patienten aus den Studien 445-104, 445-106, 445-116 und 445-124 waren für den Übertritt in gesonderte offene Verlängerungsstudien qualifiziert.

Studie 445-102

In Studie 445-102 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ von Baseline bis Woche 24. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA führte im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ppFEV₁ von 14,3 Prozentpunkten (95 % KI: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 7). Die mittlere Verbesserung des ppFEV₁ wurde bei der ersten Messung an Tag 15 festgestellt und hielt über den gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraum an. Verbesserungen des ppFEV₁ wurden unabhängig von Alter, Baseline-ppFEV₁, Geschlecht und geographischer Region beobachtet.

Insgesamt 18 Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten, hatten zu Studienbeginn ein ppFEV₁ <40 Prozentpunkten. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Untergruppe stimmten mit den im Gesamtkollektiv beobachteten Werten überein. Der durchschnittliche Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zu placebobehandelten Patienten in Bezug auf die absolute Veränderung des ppFEV₁ bis einschließlich Woche 24 betrug in dieser Untergruppe 18,4 Prozentpunkte (95 % KI: 11,5; 25,3).

Eine Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-102)			
Analyse	Statistik	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 200
Primäre Wirksamkeitsanalysen			
ppFEV ₁ -Wert bei Baseline	Mittelwert (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>p</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis Woche 4 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>p</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen von Baseline bis einschließlich Woche 24*	Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Jahr [†]) Rate Ratio (95 % KI) <i>p</i> -Wert	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>p</i> < 0,0001
Schweißchlorid-konzentration bei Baseline (mmol/l)	Mittelwert (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-konzentration von Baseline bis einschließlich Woche 24 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-konzentration von Baseline bis Woche 4 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Baseline-CFQ-R-Score für die respiratorische Domäne (Punkte)	Mittelwert (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolute Veränderung des CFQ-R –Scores für die respiratorische Domäne von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absolute Veränderung des CFQ-R –Scores für die respiratorische Domäne von Baseline bis Woche 4 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Ausgangswert des BMI (kg/m ²)	Mittelwert (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

Tabelle 7: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-102)			
Analyse	Statistik	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 200
Absolute Veränderung des BMI von Baseline bis Woche 24 (kg/m ²)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; NA: nicht zutreffend; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose; BMI: Body-Mass-Index</p> <p>* Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung der Antibiotikatherapie (i. v., inhaliert oder oral) als Folge von 4 oder mehr von 12 vorab definierten sinopulmonalen Anzeichen/Symptomen.</p> <p>† Die geschätzte Ereignisrate pro Jahr wurde auf der Grundlage von 48 Wochen pro Jahr berechnet.</p>			

Studie 445-103

In Studie 445-103 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ gegenüber Baseline in Woche 4 der doppelblinden Behandlungsphase. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA führte zu einer statistisch signifikanten Besserung des ppFEV₁ von 10,0 Prozentpunkten (95 % KI: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) im Vergleich zu TEZ/IVA in Kombination mit IVA (siehe Tabelle 8). Verbesserungen des ppFEV₁ wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, ppFEV₁-Ausgangswert und geographischer Region beobachtet.

Tabelle 8 enthält eine Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Ergebnisse in der gesamten Studienpopulation.

In einer Post-hoc-Analyse von Patienten mit (N = 66) und ohne (N = 41) kürzliche Anwendung eines CFTR-Modulators wurde eine Verbesserung des ppFEV₁ um 7,8 Prozentpunkte (95 %-KI: 4,8; 10,8) bzw. um 13,2 Prozentpunkte (95 %-KI: 8,5; 17,9) beobachtet.

Tabelle 8: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-103)			
Analyse*	Statistik	TEZ/IVA in Kombination mit IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 55
Primäre Wirksamkeitsanalysen			
ppFEV ₁ bei Baseline	Mittelwert (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis Woche 4 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>p</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Schweißchloridkonzentration bei Baseline (mmol/l)	Mittelwert (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 4 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>p</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Baseline-CFQ-R-Score für die respiratorische Domäne (Punkte)	Mittelwert (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolute Veränderung des CFQ-R-Scores für die respiratorische Domäne von Baseline bis Woche 4 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; NA: nicht zutreffend; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose * Die Ausgangswerte für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte sind definiert als diejenigen am Ende der 4-wöchigen Einleitungsphase („run-in“ Phase) mit TEZ/IVA in Kombination mit IVA			

Study 445-104

In Studie 445-104 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ gegenüber dem Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 innerhalb der Behandlungsgruppe mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ppFEV₁ von 3,7 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert (95 % KI: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (siehe Tabelle 9). Die Gesamtverbesserungen des ppFEV₁ wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, ppFEV₁-Ausgangswert, geographischer Region und Genotyp-Gruppen (F/Gating oder F/RF) beobachtet.

Siehe Tabelle 9 für eine Zusammenfassung der primären und sekundären Ergebnisse bei der Gesamtpopulation der Studie.

In einer Subgruppenanalyse an Patienten mit einem F/Gating-Genotyp betrug der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA (N = 50) im Vergleich zu IVA (N = 45) in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ 5,8 Prozentpunkte (95 % KI: 3,5; 8,0). In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit einem F/RF-Genotyp betrug der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA (N = 82) im Vergleich zu

TEZ/IVA in Kombination mit IVA (N = 81) in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ 2,0 Prozentpunkte (95 % KI: 0,5; 3,4). Die Ergebnisse der Subgruppen mit dem F/Gating- und F/RF-Genotyp für die Verbesserung der Schweißchloridkonzentration und des Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R stimmten mit den Gesamtergebnissen überein.

Tabelle 9: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-104)			
Analyse*	Statistik	Kontrollgruppe[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 132
Primäre Wirksamkeitsanalyse			
Ausgangswert ppFEV ₁	Mittelwert (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 (Prozentpunkte)	Veränderung innerhalb der Gruppe (95 % KI) <i>p</i> -Wert	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) <i>p</i> < 0,0001
Wichtigste und andere sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ gegenüber dem Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 im Vergleich zur Kontrollgruppe (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) <i>p</i> < 0,0001
Ausgangswert der Schweißchloridkonzentration (mmol/l)	Mittelwert (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 (mmol/l)	Veränderung innerhalb der Gruppe (95 % KI) <i>p</i> -Wert	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>p</i> < 0,0001
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 im Vergleich zur Kontrollgruppe (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>p</i> < 0,0001
Baseline-CFQ-R-Score für die respiratorische Domäne (Punkte)	Mittelwert (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolute Veränderung des CFQ-R – Scores für die respiratorische Domäne vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 (Punkte)	Veränderung innerhalb der Gruppe (95 % KI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolute Veränderung des CFQ-R – Scores für die respiratorische Domäne vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 (Punkte) im Vergleich zur Kontrollgruppe	Behandlungsunterschied (95 % KI)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; NA: nicht zutreffend; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose * Die Ausgangswerte für die primären und sekundären Endpunkte sind definiert als diejenigen am Ende der 4-wöchigen Einleitungsphase („run-in“ Phase) mit IVA oder TEZ/IVA in Kombination mit IVA. [†] IVA-Gruppe oder Gruppe mit TEZ/IVA in Kombination mit IVA.			

Studie 445-105

Studie 445-105 war eine 192-wöchige offene Verlängerungsstudie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA. Die Patienten, die aus Studie 445-102 (N = 399) und Studie 445-103 (N = 107) übernommen wurden, erhielten IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA.

In Studie 445-105 zeigten Patienten aus den Kontrollarmen der Hauptstudien Verbesserungen der Wirksamkeitsendpunkte, die mit denen übereinstimmen, welche bei Patienten beobachtet wurden, die in den Hauptstudien IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten. Patienten aus den Kontrollarmen sowie Patienten, die in den Hauptstudien IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten, zeigten anhaltende Verbesserungen. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Studie 445-105 sekundäre Wirksamkeitsanalyse, vollständiges Analyseset (F/MF und F/F Patienten)					
Analyse	Statistik	Studie 445-105, Woche 192			
		Placebo in 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX in 445-102 N = 196	TEZ/IVA in 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX in 445-103 N = 55
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ vom Ausgangswert [†] (Prozentpunkte)	n LS-Mittelwert 95 % KI	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert [†] (mmol/l)	n LS-Mittelwert 95 % KI	133 -47,0 (-50,1; -43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; -40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen während des kumulativen Dreifachkombinations(TC)-Wirksamkeitszeitraums [‡]	Anzahl der Ereignisse Geschätzte Ereignisrate pro Jahr (95 % KI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absolute Veränderung des BMI vom Ausgangswert [†] (kg/m ²)	n LS-Mittelwert 95 % KI	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
Absolute Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert [†] (kg)	n LS-Mittelwert 95 % KI	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)

Tabelle 10: Studie 445-105 sekundäre Wirksamkeitsanalyse, vollständiges Analyseset (F/MF und F/F Patienten)					
Analyse	Statistik	Studie 445-105, Woche 192			
		Placebo in 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX in 445-102 N = 196	TEZ/IVA in 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX in 445-103 N = 55
Absolute Veränderung des Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R vom Ausgangswert [†] (Punkte)	n LS-Mittelwert 95 % KI	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)
<p>ppFEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; BMI = Body-Mass-Index; CFQR= Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose); LS-Mittelwert = Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; KI = Konfidenzintervall; n = Größe der Subgruppe</p> <p>* Ausgangswert = Ausgangswert der Hauptstudie</p> <p>† Bei Patienten, die auf die IVA/TEZ/ELX-Gruppe randomisiert wurden, umfasst der kumulative TC-Wirksamkeitszeitraum Daten aus den Hauptstudien für einen Behandlungszeitraum von 192 Wochen in Studie 445-105 (N = 255, einschließlich 4 Patienten, die nicht in Studie 445-105 übernommen wurden). Bei Patienten, die auf die Placebo- oder TEZ/IVA-Gruppe randomisiert wurden, umfasst der kumulative TC-Wirksamkeitszeitraum nur Daten für einen Behandlungszeitraum von 192 Wochen in Studie 445-105 (N = 255).</p>					

Studie 445-124

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX wurde an 307 Patienten im Alter ab 6 Jahren mit CF ohne *F508del*-Mutation, aber mit einer qualifizierenden, auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden *CFTR*-Mutation untersucht (Studie 445-124).

In Studie 445-124 war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ von Baseline bis einschließlich Woche 24. Sekundäre Endpunkte waren die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration, der Score der respiratorischen Domäne des CFQ-R, Wachstumsparameter (BMI, Körpergewicht) und die Anzahl pulmonaler Exazerbationen. Siehe Tabelle 11 für eine Zusammenfassung der primären und sekundären Wirksamkeitsergebnisse.

Tabelle 11: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-124)			
Analyse	Statistik	Placebo N=102	IVA/TEZ/ELX N=205
Primäre Wirksamkeitsanalyse			
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 %-KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -0,4 (0,8)	9,2 (7,2; 11,3) <i>p</i> < 0,0001 8,9 (0,6)

Tabelle 11: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-124)			
Analyse	Statistik	Placebo N=102	IVA/TEZ/ELX N=205
Sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 24 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 %-KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,5 (1,6)	-28,3 (-32,1; -24,5) <i>p</i> < 0,0001 -27,8 (1,1)
Absolute Veränderung des CFQ-R-Scores für die respiratorische Domäne vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95 %-KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -2,0 (1,6)	19,5 (15,5; 23,5) <i>p</i> < 0,0001 17,5 (1,2)
Absolute Veränderung des BMI von Baseline bis Woche 24 (kg/m ²)	Behandlungsunterschied (95 %-KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,35 (0,09)	0,47 (0,24; 0,69) <i>p</i> < 0,0001 0,81 (0,07)
Absolute Veränderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 24 (kg)	Behandlungsunterschied (95 %-KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 1,2 (0,3)	1,3 (0,6; 1,9) <i>p</i> < 0,0001 2,4 (0,2)
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen bis einschließlich Woche 24	Rate Ratio (95 %-KI) <i>p</i> -Wert Anzahl der Ereignisse Geschätzte Ereignisrate pro Jahr	NA NA 40 0,63	0,28 (0,15; 0,51) <i>p</i> < 0,0001 21 0,17
BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R RD: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose), respiratorische Domäne; i. v.: intravenös; IVA: Ivacaftor; KI = Konfidenzintervall; N: Größe der Gesamtstichprobe; <i>p</i> : Wahrscheinlichkeit; PEx: pulmonale Exazerbation; ppFEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; SE: Standardfehler; SwCl: Schweißchloridkonzentration; TEZ: Tezacaftor			

Study CFD-016

Studie CFD-016 schloss 422 Patienten mit homozygoter Nicht-*F508del*-CF ein, die gemäß *In-vitro*-Daten in FRT-Zellen mindestens eine auf IVA/TEZ/ELX ansprechende *CFTR*-Mutation aufwiesen. Nach einem Nachbeobachtungszeitraum von im Median 1,31 Jahren betrug die mittlere Veränderung des ppFEV₁-Werts 4,53 % (95 %-KI: 3,5; 5,56). Fast alle nach *CFTR*-Mutation festgelegten Subgruppen mit ≥ 5 Patienten zeigten eine Verbesserung des ppFEV₁-Werts über diesen Zeitraum, mit Ausnahme der Subgruppe R74W.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren

Studie 445-106

In Studie 445-106 wurde der primäre Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren über 24 Wochen bewertet. Sekundäre Endpunkte waren die Bewertung der Pharmakokinetik und Wirksamkeit.

Tabelle 12 fasst die wichtigsten sekundären Ergebnisse zur Wirksamkeit zusammen.

Table 12: Sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (N = 66) (Studie 445-106)			
Analyse	Ausgangs-Mittelwert (SD)	Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 12 Veränderung innerhalb der Gruppe (95 %-KI)	Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 24 Veränderung innerhalb der Gruppe (95 %-KI)*
ppFEV ₁ (Prozentpunkte)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Score der respiratorischen Domäne des CFQ-R (Punkte)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
Z-Score des BMI für das Alter	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Z-Score für das Gewicht nach Alter	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
Z-Score für die Körpergröße nach Alter	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen ^{‡‡}	NA	NA	n = 66 4 (0,12) [§]
LCI _{2,5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11; -1,30)
SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; ppFEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised: überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose; BMI: Body-Mass-Index; NA: nicht zutreffend; LCI: Lung Clearance Index; n = Größe der Subgruppe * Es standen nicht für alle in die Analysen einbezogenen Teilnehmer Daten von allen Nachbeobachtungsvisiten zur Verfügung; dies gilt insbesondere für den Zeitraum ab Woche 16. Die Möglichkeit zur Datenerfassung in Woche 24 wurde durch die COVID-19-Pandemie erschwert. Die Daten von Woche 12 sind von der Pandemie weniger betroffen. [†] Beurteilung in Woche 12. [‡] Beurteilung in Woche 24. ^{‡‡} Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Veränderung der antibiotischen Therapie (<i>i.v.</i> , inhalativ oder oral) aufgrund von mindestens 4 von 12 im Voraus festgelegten sinopulmonalen Zeichen/Symptomen. [§] Anzahl von Ereignissen und geschätzte Ereignisrate pro Jahr, berechnet anhand von 48 Wochen pro Jahr.			

Studie 445-107

Studie 445-107 ist eine 192-wöchige, zweiteilige (Teil A und Teil B), offene Verlängerungsstudie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit IVA/TEZ/ELX bei Patienten, welche die Studie 445-106 abgeschlossen hatten. Wirksamkeitsendpunkte wurden als sekundäre Endpunkte einbezogen. Die finale Auswertung dieser Studie wurde bei 64 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Jahren und älter durchgeführt. Über 192 zusätzliche Behandlungswochen zeigten sich anhaltende Verbesserungen bei ppFEV₁, SwCl, CFQ-R-RD-Score und LCI_{2,5}, die mit den in Studie 445-106 beobachteten Ergebnissen übereinstimmen.

Studie 445-116

In Studie 445-116 führte die Behandlung von Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des primären Endpunkts (LCI_{2,5}) über 24 Wochen. Der mittlere Behandlungsunterschied (LS) zwischen der Gruppe mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA und der Placebo-Gruppe in Bezug auf die absolute

Veränderung des $LCI_{2,5}$ gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 betrug -2,26 (95 %-KI: -2,71; -1,81; $p < 0,0001$).

Studie 445-124

In Studie 445-124 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit CF ab 6 Jahren ohne *F508del*-Mutation untersucht. Es wurde eine Post-hoc-Wirksamkeitsanalyse mit 31 Patienten im Alter von 6-12 Jahren durchgeführt, von denen 23 mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden. Von diesen Patienten wurden 23 mit IVA/TEZ/ELX behandelt. Die mittlere (SD) Veränderung gegenüber Baseline betrug 10,2 % (16,2) für $ppFEV_1$ und -37,7 (18,8) mmol/l für die Schweißchloridkonzentration.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei zystischer Fibrose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von ELX, TEZ und IVA ist bei gesunden erwachsenen Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Nach Beginn der einmal täglichen Anwendung von ELX und TEZ und der zweimal täglichen Anwendung von IVA erreichen die Plasmakonzentrationen von ELX, TEZ und IVA innerhalb von etwa 7 Tagen bei ELX, innerhalb von 8 Tagen bei TEZ und innerhalb von 3-5 Tagen bei IVA einen Steady-State. Nach der Anwendung von IVA/TEZ/ELX bis zum Erreichen des Steady-State liegt der Kumulationsquotient von ELX bei etwa 3,6, der von TEZ bei 2,8 und der von IVA bei 4,7. Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter für ELX, TEZ und IVA im Steady-State bei CF-Patienten ab 12 Jahren sind in Tabelle 13 gezeigt.

Tabelle 13: Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von ELX, TEZ und IVA im Steady-State bei Patienten mit CF ab 12 Jahren

Dosis	Wirkstoff	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0-24h,ss}$ oder $AUC_{0-12h,ss}$ (µg·h/ml)*
IVA 150 mg alle 12 Std./TEZ 100 mg und ELX 200 mg einmal täglich	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

SD: Standardabweichung; C_{max} : gemessene Höchstkonzentration; AUC_{ss} : Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State

* AUC_{0-24h} für ELX und TEZ und AUC_{0-12h} für IVA

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von ELX bei oraler Anwendung nach Nahrungsaufnahme liegt bei etwa 80 %. ELX wird mit einer medianen (Bereich) Zeitdauer bis zum Erreichen der Höchstkonzentration (t_{max}) von etwa 6 Stunden (4 bis 12 Stunden) resorbiert, während die mediane (Bereich) t_{max} von TEZ und IVA etwa 3 Stunden (2 bis 4 Stunden) bzw. 4 Stunden (3 bis 6 Stunden) beträgt. Die Bioverfügbarkeit von ELX (AUC) erhöht sich um etwa das 1,9- bis 2,5-Fache, wenn es mit einer mäßig fetthaltigen Mahlzeit im Vergleich zum Nüchternzustand angewendet wird. Die Bioverfügbarkeit von IVA erhöht sich um etwa das 2,5- bis 4,0-Fache, wenn es mit fetthaltigen Mahlzeiten im Vergleich zum Nüchternzustand angewendet wird, wobei Nahrung keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von TEZ hat (siehe Abschnitt 4.2).

Da die Exposition mit ELX nach Anwendung des IVA/TEZ/ELX-Granulats im Vergleich zur IVA/TEZ/ELX-Referenztablette um etwa 20 % niedriger war, werden die Formulierungen nicht als austauschbar angesehen.

Verteilung

ELX wird zu >99 % an Plasmaproteine gebunden und TEZ zu etwa 99 % ebenfalls an Plasmaproteine, in beiden Fällen in erster Linie an Albumin. IVA wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an Albumin, aber auch an alpha 1-saures Glycoprotein und humanes Gamma-Globulin. Nach oraler Gabe von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA betrug der Mittelwert (\pm SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen von ELX 53,7 l (17,7), von TEZ 82,0 l (22,3) und von IVA 293 l (89,9). Weder ELX, TEZ noch IVA gehen bevorzugt in menschliche Erythrozyten über.

Biotransformation

ELX wird beim Menschen umfangreich metabolisiert, vorwiegend durch CYP3A4/5. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 200 mg 14 C-ELX an gesunde männliche Probanden trat M23-ELX als einziger im menschlichen Blut vorkommender Hauptmetabolit auf. M23-ELX hat eine ähnliche Wirkstärke wie ELX und gilt als pharmakologisch aktiv.

TEZ wird beim Menschen umfangreich metabolisiert, vorwiegend durch CYP3A4/5. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 100 mg 14 C-TEZ an gesunde männliche Probanden traten M1-TEZ, M2-TEZ und M5-TEZ als die drei im menschlichen Blut vorkommenden Hauptmetaboliten von TEZ auf. M1-TEZ hat eine ähnliche Wirkstärke wie TEZ und gilt als pharmakologisch aktiv. M2-TEZ ist wesentlich weniger pharmakologisch aktiv als TEZ oder M1-TEZ, und M5-TEZ gilt nicht als pharmakologisch aktiv. Ein weiterer im Blut auftretender Metabolit von untergeordneter Bedeutung, M3-TEZ, wird durch direkte Glucuronidation von TEZ gebildet.

IVA wird beim Menschen ebenfalls umfangreich metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird IVA primär durch CYP3A4/5 metabolisiert. M1-IVA und M6-IVA sind beim Menschen die beiden Hauptmetaboliten von IVA. M1-IVA besitzt ungefähr ein Sechstel der Wirkstärke von IVA und gilt als pharmakologisch aktiv. M6-IVA gilt nicht als pharmakologisch aktiv.

Die Wirkung des heterozygoten CYP3A4*22-Genotyps auf die Bioverfügbarkeit von TEZ, IVA und ELX entspricht der Wirkung der gleichzeitigen Anwendung eines schwachen CYP3A4-Inhibitors, welche klinisch nicht relevant ist. Eine Dosisanpassung von TEZ, IVA und ELX wird nicht für erforderlich gehalten. Es wird erwartet, dass die Wirkung bei Patienten mit dem homozygoten CYP3A4*22-Genotyp stärker ist. Es liegen jedoch keine Daten für solche Patienten vor.

Elimination

Nach Mehrfachgabe im Anschluss an Nahrungsaufnahme betrugen die mittleren (\pm SD) scheinbaren Clearance-Werte von ELX, TEZ und IVA im Steady-State 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h bzw. 10,2 (3,13) l/h. Die mittlere (SD) terminale Halbwertszeit von ELX, TEZ und IVA nach Anwendung der Fixdosis-Kombinationstabletten mit IVA/TEZ/ELX beträgt etwa 24,7 (4,87) Stunden, 60,3 (15,7) Stunden bzw. 13,1 (2,98) Stunden. Die mittlere (SD) effektive Halbwertszeit von TEZ nach Anwendung der Fixdosis-Kombinationstabletten mit IVA/TEZ/ELX beträgt 11,9 (3,79) Stunden.

Nach oraler Gabe von 14 C-ELX allein wurde der größte Teil von ELX (87,3 %) in den Fäzes überwiegend in Form von Metaboliten ausgeschieden.

Nach oraler Gabe von 14 C-TEZ allein wurde der größte Teil der Dosis (72 %) in den Fäzes (unverändert oder als M2-TEZ) ausgeschieden und etwa 14 % wurden im Urin wiedergefunden (überwiegend als M2-TEZ). Daraus ergab sich eine mittlere Gesamtwiederfindung von 86 % bis zu 26 Tage nach Gabe der Dosis.

Nach oraler Gabe von ^{14}C -IVA allein wurde der größte Teil von IVA (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert.

ELX, TEZ und IVA wurden in vernachlässigbarem Umfang als unveränderte Muttersubstanzen mit dem Urin ausgeschieden.

Eingeschränkte Leberfunktion

ELX allein oder in Kombination mit TEZ und IVA wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C, Score 10-15) untersucht. Nach mehrmaliger Anwendung von ELX, TEZ und IVA über einen Zeitraum von 10 Tagen zeigten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7-9) eine um etwa 25 % höhere AUC sowie eine um 12 % höhere C_{\max} für ELX, eine um 73 % höhere AUC und eine um 70 % höhere C_{\max} für M23-ELX, eine um 20 % höhere AUC, aber eine ähnliche C_{\max} für TEZ, eine um 22 % niedrigere AUC und eine um 20 % niedrigere C_{\max} für M1-TEZ sowie eine um das 1,5-Fache höhere AUC und eine um 10 % höhere C_{\max} für IVA im Vergleich zu gesunden Probanden mit merkmalsgleichen demographischen Daten. Die Auswirkung einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion auf die Gesamtexposition (basierend auf den aufsummierten Werten von ELX und seinem M23-ELX-Metaboliten) bestand in einer um 36 % höheren AUC und einer um 24 % höheren C_{\max} im Vergleich zu gesunden Probanden mit gematchten demographischen Daten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Tezacaftor und Ivacaftor

Nach wiederholter Gabe von TEZ und IVA über 10 Tage zeigten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion eine um etwa 36 % höhere AUC sowie eine um 10 % höhere C_{\max} für TEZ und eine um das 1,5-Fache höhere AUC, aber eine ähnliche C_{\max} für IVA im Vergleich zu gesunden Probanden mit merkmalsgleichen demographischen Daten.

Ivacaftor

In einer Studie mit IVA allein hatten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion eine ähnliche C_{\max} für IVA, aber eine um etwa das 2,0-Fache höhere $\text{AUC}_{0-\infty}$ für IVA im Vergleich zu gesunden Probanden mit merkmalsgleichen demographischen Daten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

ELX allein oder in Kombination mit TEZ und IVA wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion [geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) weniger als 30 ml/min] oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht.

In humanpharmakokinetischen Studien mit ELX, TEZ und IVA wurde eine minimale Elimination von ELX, TEZ und IVA mit dem Urin festgestellt (lediglich 0,23 %, 13,7 % [0,79 % als unveränderte Muttersubstanz] bzw. 6,6 % der Gesamtradioaktivität wurden wiedergefunden).

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Bioverfügbarkeit von ELX bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (N = 75; eGFR 60 bis unter 90 ml/min) vergleichbar war mit der Bioverfügbarkeit bei Personen mit normaler Nierenfunktion (N = 341; eGFR 90 ml/min oder höher).

Eine populationspharmakokinetische Analyse an 817 Patienten, die in klinischen Studien der Phase 2/3 mit TEZ allein oder TEZ in Kombination mit IVA behandelt wurden, zeigte, dass eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion (N = 172; eGFR 60 bis unter 90 ml/min) und eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (N = 8; eGFR 30 bis unter 60 ml/min) keinen signifikanten Einfluss auf die Clearance von TEZ hatten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Parameter von ELX (244 Männer verglichen mit 174 Frauen), TEZ und IVA sind bei männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar.

Ethnie

Die Ethnie hatte laut einer populationspharmakokinetischen Analyse keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von ELX bei weißhäutigen (N = 373) und nicht weißhäutigen Patienten (N = 45). Die nicht weißhäutigen Patienten setzen sich zusammen aus 30 Dunkelhäutigen oder Afroamerikanern, 1 Patient mit gemischtem ethnischen Hintergrund und 14 Patienten mit anderem ethnischen Hintergrund (keine Asiaten).

Die sehr begrenzten pharmakokinetischen Daten lassen auf eine vergleichbare Bioverfügbarkeit von TEZ bei weißhäutigen (N = 652) und nicht weißhäutigen (N = 8) Patienten schließen. Bei den nicht weißhäutigen Patienten handelte es sich um 5 Dunkelhäutige oder Afroamerikaner und 3 gebürtige Hawaiianer oder andere Bewohner pazifischer Inseln.

Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte die ethnische Abstammung keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von IVA bei weißhäutigen (N = 379) und nicht weißhäutigen (N = 29) Patienten. Bei den nicht weißhäutigen Patienten handelte es sich um 27 Afroamerikaner und 2 Asiaten.

Ältere Patienten

In die klinischen Studien mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese Patienten anders ansprechen als jüngere Erwachsene (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die in Phase-3-Studien beobachtete Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA, die mit Hilfe der populationspharmakokinetischen Analyse ermittelt wurde, ist in Tabelle 14 nach Altersgruppen zusammengestellt. Die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA bei Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren liegt in dem bei Patienten ab 18 Jahren beobachteten Bereich.

Tabelle 14. Mittlere (SD) im Steady State beobachtete Bioverfügbarkeit von ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ und IVA nach Altersgruppe und angewendeter Dosis						
Alters-/ Gewichts- gruppe	Dosis	ELX AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	TEZ AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	IVA AUC_{0-12h,ss} (µg·h/ml)
Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, 10 kg bis < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg qAM/ TEZ 40 mg 1 x tgl./ ELX 80 mg 1 x tgl. und IVA 59,5 mg qPM	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg alle 12 Std./ TEZ 50 mg 1 x tgl./ ELX 100 mg 1 x tgl.	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg alle 12 Std./ TEZ 50 mg 1 x tgl./ ELX 100 mg 1 x tgl.	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)

Tabelle 14. Mittlere (SD) im Steady State beobachtete Bioverfügbarkeit von ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ und IVA nach Altersgruppe und angewandeter Dosis

Alters-/ Gewichts- gruppe	Dosis	ELX AUC _{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M23-ELX AUC _{0-24h,ss} (µg·h/ml)	TEZ AUC _{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC _{0-24h,ss} (µg·h/ml)	IVA AUC _{0-12h,ss} (µg·h/ml)
Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg alle 12 Std / TEZ 100 mg 1 x tgl./ ELX 200 mg 1 x tgl.	195 (59,4)	104 (52,0)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) (N = 72)	IVA 150 mg alle 12 Std./ TEZ 100 mg 1 x tgl./ ELX 200 mg 1 x tgl.	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) (N = 179)	IVA 150 mg alle 12 Std./ TEZ 100 mg 1 x tgl./ ELX 200 mg 1 x tgl.	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SD: Standardabweichung; AUC _{ss} : Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State; qAM: einmal jeden Morgen; qPM: einmal jeden Abend						

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Elexacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Fertilität und Trächtigkeit

Der NOAEL-Wert (*No Observed Adverse Effect Level*) für Fertilitätsbefunde betrug bei männlichen Ratten 55 mg/kg/Tag (das Zweifache der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis (MRHD) basierend auf den aufsummierten AUCs von ELX und seinem Metaboliten) und bei weiblichen Ratten 25 mg/kg/Tag (das Vierfache der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von ELX und seinem Metaboliten). Bei Ratten korrelieren bei Dosen, die die maximal verträgliche Dosis (MTD) überschreiten, Degeneration und Atrophie der Samenkanälchen mit Oligo-/Aspermie und Zelltrümmern in den Nebenhoden. In den Hoden von Hunden lag bei Rüden, denen ELX in einer Dosis von 14 mg/kg/Tag (das 15-Fache der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von ELX und seinem Metaboliten) verabreicht wurde, eine minimale oder leichte, bilaterale Degeneration/Atrophie der Samenkanälchen vor, die sich während der Erholungsphase nicht zurückbildete, jedoch ohne weitere Folgeerscheinungen blieb. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

ELX war in Dosen von 40 mg/kg/Tag bei Ratten und in Dosen von 125 mg/kg/Tag bei Kaninchen nicht teratogen (etwa das 9- bzw. 4-Fache der MRHD, basierend auf den aufsummierten AUCs von ELX und seinen Metaboliten [bei Ratten] und der AUC von ELX [bei Kaninchen]), wobei sich die Entwicklungsbefunde bei einer Dosis von ≥ 25 mg/kg/Tag auf ein niedrigeres durchschnittliches Körpergewicht bei Feten beschränkten.

Bei trächtigen Ratten wurde eine Plazentagängigkeit von ELX beobachtet.

Tezacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei trächtigen Ratten wurde eine Plazentagängigkeit von TEZ beobachtet.

Studien zur Toxizität bei juvenilen Ratten, die vom 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt (*postnatal day*, PND 7-35) exponiert wurden, zeigten auch bei niedrigen Dosen Mortalität bzw. moribunde Zustände. Die Befunde waren dosisabhängig und im Allgemeinen schwerwiegender, wenn die Gabe von Tezacaftor zu einem früheren Zeitpunkt nach der Geburt begonnen wurde. Bei der Exposition bei Ratten ab PND 21-49 zeigte sich auch nach der höchsten Dosis, die etwa dem Zweifachen der für den Menschen vorgesehenen Dosis entsprach, keine Toxizität. Tezacaftor und sein Metabolit M1-TEZ sind Substrate für P-Glykoprotein. Eine geringere P-Glykoprotein-Aktivität im Gehirn bei jüngeren Ratten führte zu höheren Spiegeln von Tezacaftor und M1-TEZ im Gehirn. Diese Ergebnisse sind für die Anwendung in der pädiatrischen Population im Alter ab 2 Jahren vermutlich nicht relevant, weil ihre Expressionslevel von P-Glykoprotein denen bei Erwachsenen beobachteten entspricht.

Ivacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Fertilität und Trächtigkeit

Der NOAEL-Wert für Fertilitätsbefunde betrug bei männlichen Ratten 100 mg/kg/Tag (das 5-Fache der MRHD auf der Basis der aufsummierten AUCs von IVA und seinen Metaboliten) und bei weiblichen Ratten 100 mg/kg/Tag (das 3-Fache der MRHD auf der Basis der aufsummierten AUCs von IVA und seinen Metaboliten).

In der prä- und postnatalen Studie reduzierte IVA die Überlebens- und Laktationsindizes und führte zu einer Abnahme der Körpergewichte der Nachkommen. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungtiere liegt bei einer Expositionshöhe von etwa dem 3-Fachen der systemischen Exposition von IVA und seinen Metaboliten bei Erwachsenen in der MRHD. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde eine Plazentagängigkeit von IVA beobachtet.

Studien an juvenilen Tieren

Bei juvenilen Ratten, die vom 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt mit IVA-Expositionen entsprechend dem 0,21-Fachen der MRHD, basierend auf der systemischen Exposition von IVA und seinen Metaboliten, dosiert wurden, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Tag der Trächtigkeit mit IVA behandelt wurden, bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer IVA Exposition unterlagen, bei 7 Wochen alten Ratten und auch bei 3,5 bis 5 Monate alten Hundewelpen, die mit IVA behandelt wurden, nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor

Kombinationsstudien zur Toxizität nach wiederholter Gabe an Ratten und Hunden, die eine gleichzeitige Anwendung von ELX, TEZ und IVA beinhalteten, um das Potenzial für eine additive und/oder synergistische Toxizität zu untersuchen, ergaben keine unerwarteten Toxizitäten oder Interaktionen. Das Potenzial für eine synergistische Toxizität auf die männliche Fortpflanzung ist nicht untersucht worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromellose (E464)
Hypromelloseacetatsuccinat
Natriumdodecylsulfat (E487)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Mikrokristalline Cellulose (E460(i))
Magnesiumstearat (Ph.Eur) [pflanzlich] (E470b)

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur) (E463)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten

4 Jahre

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung, bestehend aus PCTFE(Poly[chlortrifluorethylen])-Folie, die auf eine PVC(Polyvinylchlorid)-Folie laminiert und mit Blisterfolie versiegelt ist.

Packungsgröße: 56 Tabletten (4 Blisterkarten zu jeweils 14 Tabletten).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1468/001
EU/1/20/1468/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. August 2020.
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Mai 2025

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg Granulat im Beutel
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 60 mg Ivacaftor, 40 mg Tezacaftor und 80 mg Elexacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel enthält 188,6 mg Lactose-Monohydrat.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 75 mg Ivacaftor, 50 mg Tezacaftor und 100 mg Elexacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder Beutel enthält 235,7 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat im Beutel (Granulat)

Weißes bis cremefarbenes Granulat mit einem Durchmesser von etwa 2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kaftrio-Granulat wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren angewendet, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kaftrio darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, sollte das Vorliegen von mindestens einer *CFTR*-Mutation, die gemäß klinischen und/oder *In-vitro*-Daten anspricht, anhand einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode (unter Verwendung eines Genotyp-Assays) bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1). Kaftrio darf nur bei Patienten angewendet werden, bei denen eine CF diagnostiziert wurde. Die CF-Diagnose ist auf der Grundlage der diagnostischen Leitlinien und einer klinischen Beurteilung zu stellen.

Es gibt nur wenige Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 5 aufgeführt sind und auf Kaftrio ansprechen könnten. Bei solchen Patienten kann die Anwendung von Kaftrio in Erwägung gezogen werden, wenn der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt. Dies

schließt Patienten mit zwei Klasse-I (Null)-Mutationen (Mutationen, die bekanntermaßen kein CFTR-Protein bilden) aus, da bei diesen Patienten nicht mit einem Ansprechen auf die Modulatortherapie zu rechnen ist (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Eine Überwachung der Transaminasen (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins wird für alle Patienten vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Vorgeschichte oder erhöhten Transaminasenwerten sollte eine häufigere Überwachung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Pädiatrische Patienten von 2 bis unter 6 Jahren sollten entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 1 behandelt werden.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren			
Alter	Körpergewicht	Morgendosis	Abenddos
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/ 40 mg Tezacaftor/ 80 mg Elexacaftor:	Ein Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor
	≥ 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor

Die Morgen- und Abenddos

Versäumte Dosis

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddos

Wenn mehr als 6 Stunden vergangen sind seit:

- der versäumten Morgendosis, sollte der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Abenddos

ODER

- der versäumten Abenddos

Die Morgen- und die Abenddos

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 2 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Tabelle 2: Dosierungsschema bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren			
Alter	Körpergewicht	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	<p>Jeden Tag abwechseln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor / 40 mg Tezacaftor / 80 mg Elexacaftor am ersten Tag • Ein Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor am nächsten Tag <p>Keine abendliche Ivacaftor-Granulatdosis.</p>	<p>Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/ 40 mg Tezacaftor / 80 mg Elexacaftor zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen.</p> <p>Keine abendliche Ivacaftor-Granulatdosis.</p>
2 bis unter 6 Jahre	≥ 14 kg	<p>Jeden Tag abwechseln:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor am ersten Tag • Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor am nächsten Tag <p>Keine abendliche Ivacaftor-Granulatdosis.</p>	<p>Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen.</p> <p>Keine abendliche Ivacaftor-Granulatdosis.</p>

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) nicht empfohlen. Bei Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von Kaftrio nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 3).

Es wurden keine Studien an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt, aber es ist eine höhere Exposition als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu erwarten. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten nicht mit Kaftrio behandelt werden.

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Tabelle 3) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Tabelle 3: Anwendungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion				
Alter	Gewicht	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Keine Dosisanpassung	<p>Anwendung nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt.</p> <p>Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tage 1-3: ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/ 40 mg Tezacaftor/ 80 mg Elexacaftor pro Tag • Tag 4: keine Dosis • Tage 5-6: ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor / 40 mg Tezacaftor / 80 mg Elexacaftor pro Tag • Tag 7: keine Dosis <p>Das obige Dosierungsschema wird wöchentlich wiederholt.</p> <p>Die Abenddosis des Ivacaftor - Granulats sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.

Tabelle 3: Anwendungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion

2 bis unter 6 Jahre	≥ 14 kg	Keine Dosisanpassung	<p>Anwendung nicht empfohlen. Die Behandlung von Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine eindeutige medizinische Notwendigkeit besteht und der Nutzen die Risiken voraussichtlich überwiegt.</p> <p>Falls Kaftrio angewendet wird, sollte es mit Vorsicht und in einer reduzierten Dosis wie folgt angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tage 1-3: ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor pro Tag • Tag 4: keine Dosis • Tage 5-6: ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor pro Tag • Tag 7: keine Dosis <p>Das obige Dosierungsschema wird wöchentlich wiederholt.</p> <p>Die Abenddosis des Ivacaftor - Granulats sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden
---------------------	---------	----------------------	--	---

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor (IVA) bei Kindern im Alter unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Der gesamte Inhalt jedes Granulatbeutels sollte mit einem Teelöffel (5 ml) altersgerechter weicher Nahrung oder Flüssigkeit vermischt und die Mischung vollständig verzehrt werden. Die Nahrung oder Flüssigkeit sollte maximal Raumtemperatur haben. Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nach dem Mischen ist das Arzneimittel nachweislich eine Stunde lang stabil und sollte daher während dieses Zeitraums eingenommen werden. Einige Beispiele für weiche Nahrungsmittel oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst oder Gemüse, Joghurt, Wasser, Milch oder Saft. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine Zwischenmahlzeit sollte unmittelbar vor oder nach der Einnahme eingenommen werden.

Kaftrio ist zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete Speisen oder solche, die Eier, Käse, Nüsse, Vollmilch oder Fleisch enthalten (siehe Abschnitt 5.2).

Auf Nahrung oder Getränke, die Grapefruit enthalten, ist während der Behandlung mit Kaftrio zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Transaminasenanstiege und Leberschädigung

Fälle von Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation wurden innerhalb der ersten sechs Monate der Behandlung bei Patienten mit und ohne bereits vorbestehender Lebererkrankung im fortgeschrittenen Stadium berichtet.

Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet. In klinischen Studien wurden erhöhte Transaminasenwerte bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA behandelt wurden, häufiger festgestellt als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA einnehmen, waren diese Anstiege manchmal von Anstiegen des Gesamtbilirubins begleitet. Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT und AST) und des Gesamtbilirubins werden vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen in Erwägung zu ziehen.

Entwickeln Patienten klinische Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung, ist die Behandlung zu unterbrechen und eine zeitnahe Bestimmung der Serumtransaminasen und des Gesamtbilirubins vorzunehmen. Bei ALT- oder AST-Werten $>5 \times$ Obergrenze des Normalbereichs (ULN, *upper limit of normal*) oder ALT- oder AST-Werten $>3 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $>2 \times$ ULN ist die Behandlung zu unterbrechen. Die Laborwerte sind engmaschig zu überwachen, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen. Patienten, welche die Behandlung nach einer Unterbrechung wieder aufnehmen, müssen engmaschig kontrolliert werden.

Bei Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener Lebererkrankung ist IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA mit Vorsicht und nur dann anzuwenden, wenn erwartet wird, dass der Nutzen die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von IVA/TEZ/ELX nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 3).

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit IVA/TEZ/ELX behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Depressionen

Bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, liegen Berichte über Depressionen (einschließlich Suizidgedanken und Suizidversuch) vor, die in der Regel innerhalb von drei Monaten nach Behandlungsbeginn und bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte auftraten (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen wurde über eine Verbesserung der Symptome nach Dosisreduktion oder nach dem Absetzen der Behandlung berichtet. Patienten (und Betreuer) sind darauf hinzuweisen, dass sie auf depressive Verstimmungen, Suizidgedanken, ungewöhnliche Verhaltensänderungen, Angst oder Schlaflosigkeit achten und bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufsuchen müssen.

Kinder und Jugendliche

Bei jüngeren Kindern (im Alter von 2–5 Jahren), die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, wurden Verhaltensänderungen berichtet, die in der Regel innerhalb der ersten zwei Monate nach Behandlungsbeginn auftraten. In einigen Fällen kam es nach Absetzen der Behandlung zu einer Besserung der Symptome.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion / terminaler Niereninsuffizienz vor. Daher sollte die Anwendung bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Mutationen, bei denen ein Ansprechen auf die Modulatortherapie unwahrscheinlich ist

Bei Patienten, deren Genotyp aus zwei *CFTR*-Mutationen besteht, die bekanntermaßen kein CFTR-Protein bilden (d. h. zwei Klasse-I-Mutationen), ist nicht mit einem Ansprechen auf die Modulatortherapie zu rechnen.

Klinische Studien zum Vergleich von IVA/TEZ/ELX mit TEZ/IVA oder IVA

Es wurden keine klinischen Studien mit einem direkten Vergleich von IVA/TEZ/ELX mit TEZ/IVA oder IVA bei Patienten durchgeführt, die keine *F508del*-Varianten aufweisen.

Patienten nach Organtransplantation

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit häufig angewendeten Immunsuppressiva siehe Abschnitt 4.5.

Hautausschläge

Hautausschläge treten in der Regel im ersten Behandlungsmonat auf. Die meisten Fälle waren leicht bis mittelschwer und in seltenen Fällen traten zusätzlich Symptome wie Fieber oder Gesichtsschwellungen auf. In den meisten Fällen wurde die Verabreichung von IVA/TEZ/ELX fortgesetzt und der Hautausschlag klang ohne Behandlung ab. Bei Kindern treten Hautausschläge häufiger auf als bei Erwachsenen. Im Vergleich zu Männern war die Häufigkeit von Hautausschlägen bei Frauen ebenfalls höher, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen (siehe Abschnitt 4.8). Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass hormonelle Kontrazeptiva eine Rolle beim Auftreten von Hautausschlägen spielen. Bei Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden und einen Hautausschlag entwickeln, ist eine Unterbrechung der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA und der hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen des Hautausschlags sollte geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA ohne hormonelle Kontrazeptiva angemessen ist. Wenn der Hautausschlag nicht zurückkehrt, kann auch die Wiederaufnahme der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten

In die klinischen Studien zu IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese Patienten anders ansprechen als jüngere Erwachsene. Die Dosisempfehlungen beruhen auf dem pharmakokinetischen Profil und den Erkenntnissen aus klinischen Studien mit Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit IVA sowie IVA-Monotherapie (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von IVA deutlich vermindert und es wird eine Abnahme der Bioverfügbarkeit von ELX und TEZ erwartet, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust bei IVA/TEZ/ELX und IVA führt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren ist die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA erhöht. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und IVA muss angepasst werden, wenn sie gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).

Katarakte

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Behandlung mit IVA enthaltenden Behandlungsregimen über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden, eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf die Behandlung mit IVA zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Beutel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von ELX, TEZ und/oder IVA

CYP3A-Induktoren

ELX, TEZ und IVA sind Substrate von CYP3A (IVA ist ein sensitives Substrat von CYP3A). Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren kann unter Umständen zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit und folglich zu einer verminderten Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von IVA und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer deutlichen Abnahme der Fläche unter der Kurve (AUC) von IVA um 89 %. Demnach ist auch zu erwarten, dass die Bioverfügbarkeit von ELX und TEZ bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren ebenfalls herabgesetzt sein wird; die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Beispiele für starke CYP3A-Induktoren sind:

- Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte die AUC von ELX um das 2,8-Fache und die AUC von TEZ um das 4,0- bis 4,5-Fache. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol und Ketoconazol erhöhte sich die AUC von IVA um das 15,6-Fache bzw. das 8,5-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und IVA sollte reduziert werden, wenn diese gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Beispiele für starke CYP3A-Inhibitoren sind:

- Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol
- Telithromycin und Clarithromycin

Simulationen deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit den mäßigen CYP3-Inhibitoren Fluconazol, Erythromycin und Verapamil die AUC von ELX und TEZ um das etwa 1,9-Fache bis 2,3-Fache erhöhen könnte. Die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol erhöhte die IVA-AUC um das 2,9-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und von IVA ist zu reduzieren, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Beispiele für mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind:

- Fluconazol
- Erythromycin

Der gleichzeitige Verzehr von Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Inhaltstoffe enthält, die mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind, kann die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA erhöhen. Während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und IVA ist auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2).

Ciprofloxacin

Die gleichzeitige Anwendung von ELX/TEZ/IVA mit Ciprofloxacin wurde nicht untersucht. Ciprofloxacin hatte jedoch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von TEZ oder IVA und es ist auch nicht zu erwarten, dass es einen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von ELX hat. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von IVA/TEZ/ELX mit Ciprofloxacin keine Dosisanpassung erforderlich.

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass ELX ein Substrat für die Efflux-Transporter P-gp (*P-Glykoprotein*) und BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein, Brustkrebsresistenzprotein*) ist, aber kein Substrat für OATP1B1 oder OATP1B3. Aufgrund seiner hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit für eine intakte Ausscheidung wird nicht erwartet, dass die Bioverfügbarkeit von ELX durch die gleichzeitige Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren maßgeblich beeinflusst wird.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass TEZ ein Substrat für den Aufnahme-Transporter OATP1B1 (*Organo-Anion-Transporter B1*) und die Efflux-Transporter P-gp und BCRP ist. TEZ ist kein Substrat von OATP1B3. Es ist aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem TEZ mit keiner erheblichen Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Tezacafur durch gleichzeitig angewendete Inhibitoren von OATP1B1, P-gp oder BCRP zu rechnen. Die Bioverfügbarkeit von M2-TEZ (einem TEZ-Metaboliten) kann jedoch durch P-gp-Inhibitoren erhöht werden. Bei der Anwendung von P-gp-Inhibitoren (wie z. B. Ciclosporin) zusammen mit IVA/TEZ/ELX ist daher Vorsicht geboten.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass IVA kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 oder P-gp ist. IVA und seine Metaboliten sind *in vitro*-Substrate von BCRP. Aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem Ivacaftor ist nicht damit zu rechnen, dass die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren die Bioverfügbarkeit von IVA und M1-IVA verändert, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von M6-IVA voraussichtlich nicht klinisch relevant sind.

Arzneimittel, die von ELX, TEZ und/oder IVA beeinflusst werden

CYP2C9-Substrate

IVA kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit IVA/TEZ/ELX und IVA eine Überwachung der INR (*International Normalized Ratio*) empfohlen. Andere Arzneimittel, bei denen es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit kommen kann, sind Glimepirid und Glipizid; bei der Anwendung dieser Arzneimittel ist daher Vorsicht geboten.

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

Bei gleichzeitiger Anwendung von IVA oder TEZ/IVA mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte sich die AUC von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch IVA übereinstimmt. Die Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.

ELX und M23-ELX hemmen die Aufnahme durch OATP1B1 und OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA erhöhten die AUC von Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, um das 1,2-Fache. Bei Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, wie z. B. Statine, Glibenclamid/Glyburid, Nateglinid und Repaglinid, kann die gleichzeitige Anwendung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Substraten von OATP1B1 oder OATP1B3 ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung erfolgen. Bilirubin ist ein OATP1B1- und OATP1B3-Substrat. In Studie 445-102 wurden leichte Anstiege des mittleren Gesamtbilirubins beobachtet (Veränderung um bis zu 4,0 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert). Dieser Befund stimmt überein mit der *In-vitro*-Hemmung der Bilirubin-Transporter OATP1B1 und OATP1B3 durch ELX und M23-ELX.

ELX und IVA sind BCRP-Inhibitoren. Die gleichzeitige Anwendung von IVA/TEZ/ELX und IVA kann die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln erhöhen, die BCRP-Substrate sind, wie z. B. Rosuvastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung mit BCRP-Substraten ist eine entsprechende Überwachung erforderlich.

Hormonelle Kontrazeptiva

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA wurden zusammen mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel untersucht und hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Es ist nicht zu erwarten, dass IVA/TEZ/ELX und IVA einen Einfluss auf die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva haben.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von ELX, TEZ oder IVA bei Schwangeren hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen ist es vorzuziehen, eine Anwendung von IVA/TEZ/ELX während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Begrenzte Daten zeigen, dass ELX, TEZ und IVA in die Muttermilch übergehen und im Plasma gestillter Neugeborener/Kinder behandelter Frauen nachgewiesen wurden. Es liegen keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen von IVA/TEZ/ELX bei Neugeborenen/Kindern vor. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX verzichtet werden soll/die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von ELX, TEZ und IVA auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei klinisch relevanten Expositionen hatte TEZ keinen Einfluss auf die Fertilität und Fortpflanzungsleistungsindizes von männlichen und weiblichen Ratten. ELX und IVA hatten eine Wirkung auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es liegen Berichte über Schwindelgefühl bei Patienten unter der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA, TEZ/IVA in Kombination mit IVA und unter IVA-Monotherapie vor (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Schwindelgefühl sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten ab 12 Jahren, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten, waren Kopfschmerz (17,3 %), Diarrhoe (12,9 %), Infektion der oberen Atemwege (11,9 %) und Aminotransferase erhöht (10,9 %).

Die schwerwiegende Nebenwirkung Hautausschlag bei Patienten im Alter ab 12 Jahren wurde von 1,5 % der Patienten berichtet, die mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 zeigt Nebenwirkungen, die unter IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA, unter TEZ/IVA in Kombination mit IVA und unter IVA-Monotherapie beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 4: Nebenwirkungen		
MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege*, Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Rhinitis*, Influenza*	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie*	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Depressionen, Verhaltensänderungen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*, Schwindelgefühl*	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenschmerzen, Beschwerden im Ohr, Tinnitus, Trommelfellhyperämie, Gleichgewichtsstörungen (vestibuläre Störungen)	Häufig
	Verstopfte Ohren	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase*	Sehr häufig
	Rhinorrhoe*, verstopfte Nasennebenhöhlen, Rachenrötung, anormale Atmung*	Häufig
	Giemen*	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe*, Bauchschmerzen*	Sehr häufig
	Übelkeit, Oberbauchschmerzen*, Blähungen*	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstiege	Sehr häufig
	Alaninaminotransferase erhöht*	Sehr häufig
	Aspartataminotransferase erhöht*	Sehr häufig
	Leberschädigung†, Anstieg des Gesamtbilirubins†	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag*	Sehr häufig
	Akne*, Pruritus*	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Raumforderung in der Brust	Häufig
	Brustentzündung, Gynäkomastie, Affektion der Brustwarzen, Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich
Untersuchungen	Bakterien im Sputum, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*	Sehr häufig
	Erhöhter Blutdruck*	Gelegentlich
* Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA beobachtet wurden. † Leberschädigung (Anstiege von ALT und AST sowie Gesamtbilirubin) wurde anhand von Daten nach der Markteinführung für IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA berichtet. Die Häufigkeit ist anhand der vorliegenden Daten nicht abschätzbar.		

Die Sicherheitsdaten der folgenden Studien stimmten mit den in Studie 445-102 beobachteten Sicherheitsdaten überein.

- Eine 4-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie an 107 Patienten ab 12 Jahren (Studie 445-103).

- Eine 192-wöchige, offene Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit (Studie 445-105) bei 506 Patienten, die aus Studie 445-102 und 445-103 übernommen wurden.
- Eine 8-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie an 258 Patienten ab 12 Jahren (Studie 445-104).
- Eine 24-wöchige offene Studie (Studie 445-106) an 66 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren.
- Eine 24-wöchige, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie (Studie 445-116) an 121 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren.
- Eine 192-wöchige, zweiteilige (Teil A und Teil B), offene Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit (Studie 445-107) für 64 Patienten im Alter ab 6 Jahren, die aus der Studie 445-106 übernommen wurden.
- Eine 24-wöchige offene Studie (Studie 445-111) an 75 Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren.
- Eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Studie 445-124) an 307 Patienten im Alter ab 6 Jahren.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Transaminasenanstiege

In Studie 445-102 betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von > 8 , > 5 oder $> 3 \times \text{ULN}$ bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten 1,5 %, 2,5 % bzw. 7,9 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,0 %, 1,5 % bzw. 5,5 %. Die Inzidenz der Nebenwirkung Transaminasenanstiege betrug bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten 10,9 % und 4,0 % bei den mit Placebo behandelten Patienten.

In den offenen Studien brachen einige Patienten die Behandlung aufgrund erhöhter Transaminasenwerte ab. Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Behandlungsabbruch aufgrund erhöhter Transaminasenwerte berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hautausschläge

Studien bei mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten über 12 Jahren zeigten eine Inzidenz von Hautausschlägen (z. B. Hautausschlag, juckender Hautausschlag) von 10,9 % (Studie 445-102) im Vergleich zu 6,5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Bei Kindern und Jugendlichen war die Inzidenzrate höher (weitere Einzelheiten finden Sie im Abschnitt „Kinder und Jugendliche“). Die Inzidenz von Hautausschlägen nach Geschlecht des Patienten betrug 5,8 % bei Männern und 16,3 % bei Frauen unter den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten und 4,8 % bei Männern sowie 8,3 % bei Frauen unter den mit Placebo behandelten Patienten. Unter den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten lag die Inzidenz von Hautausschlägen bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen, bei 20,5 % und bei Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva einnahmen, bei 13,6 % (siehe Abschnitt 4.4).

Insgesamt treten Hautausschläge in der Regel im ersten Behandlungsmonat auf. Die meisten Fälle waren leicht bis mittelschwer, und in seltenen Fällen war der Hautausschlag mit zusätzlichen Symptomen wie Fieber oder Gesichtsschwellungen verbunden. In den meisten Fällen wurde die Verabreichung von IVA/TEZ/ELX fortgesetzt und der Hautausschlag klang ohne Behandlung ab.

Kreatinphosphokinaseanstieg

In Studie 445-102 betrug die Inzidenz von maximalen Kreatinphosphokinasespiegeln $> 5 \times \text{ULN}$ 10,4 % unter IVA/TEZ/ELX und 5,0 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die beobachteten Kreatinphosphokinaseanstiege waren im Allgemeinen vorübergehend und asymptomatisch und vielen ging eine körperliche Betätigung voraus.

Blutdruckanstieg

In Studie 445-102 betrug der maximale Anstieg des mittleren systolischen und diastolischen Blutdrucks gegenüber dem Ausgangswert 3,5 mmHg bzw. 1,9 mmHg bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten (Ausgangswert: 113 mmHg systolisch und 69 mmHg diastolisch) und

0,9 mmHg bzw. 0,5 mmHg bei den mit Placebo behandelten Patienten (Ausgangswert: 114 mmHg systolisch und 70 mmHg diastolisch).

Der Anteil der Patienten, die mindestens zweimal einen systolischen Blutdruck > 140 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck > 90 mmHg hatten, betrug 5,0 % bzw. 3,0 % bei den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten, verglichen mit 3,5 % bzw. 3,5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsdaten von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA in den Studien 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 und 445-124 wurden bei 272 Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren ausgewertet. Das Sicherheitsprofil von Kindern und Jugendlichen deckt sich im Allgemeinen mit dem von erwachsenen Patienten.

In Studie 445-106 bei Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) > 8, > 5 und > 3 × ULN 0,0 %, 1,5 % bzw. 10,6 %. Von den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten hatte keiner einen Transaminasenanstieg > 3 × ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 × ULN assoziiert war, und kein Patient brach die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen ab (siehe Abschnitt 4.4).

In Studie 445-111 bei Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) > 8, > 5 und > 3 × ULN 1,3 %, 2,7 % bzw. 8,0 %. Von den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten hatte keiner einen Transaminasenanstieg > 3 × ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 × ULN assoziiert war, und kein Patient brach die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen ab (siehe Abschnitt 4.4).

Hautausschlag

Während Studien an Patienten über 12 Jahren eine Inzidenzrate von 10,9 % zeigten (Studie 445-102), lag die Inzidenzrate bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren bei 24,2 % (Studie 445-106). In Studie 445-111 bei Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren zeigten 15 Teilnehmer (20,0 %) mindestens 1 Hautausschlag, 4 Mädchen (9,8 %) und 11 Jungen (32,4 %).

Linsentrübung

Bei einem Patienten trat eine Linsentrübung als unerwünschtes Ereignis auf.

Verhaltensänderungen

Die meisten Fälle von Verhaltensänderungen wurden bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren berichtet.

Andere besondere Patientengruppen

Mit Ausnahme der Geschlechtsunterschiede beim Hautausschlag war das Sicherheitsprofil von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Allgemeinen in allen Subgruppen von Patienten ähnlich; dies gilt auch für die Auswertung nach Alter, nach dem Ausgangswert für das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts (ppFEV₁) und die geographische Region.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit IVA/TEZ/ELX steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für den Respirationstrakt, ATC-Code: R07AX32

Wirkmechanismus

ELX und TEZ sind CFTR-Korrektoren, die an verschiedene Stellen des CFTR-Proteins binden, so eine additive Wirkung auf die zelluläre Verarbeitung und den Transport von CFTR haben und dadurch die Menge von CFTR-Protein an der Zelloberfläche im Vergleich zu jedem der beiden Wirkstoffe allein erhöhen. IVA verstärkt die CFTR-Kanal-Öffnungswahrscheinlichkeit (oder Gating-Aktivität) des CFTR-Proteins auf der Zelloberfläche.

Die kombinierte Wirkung von ELX, TEZ und IVA ist eine Zunahme der Menge und Funktion von CFTR an der Zelloberfläche, was zu einer erhöhten CFTR-Aktivität führt, die anhand des CFTR-vermittelten Chloridionentransports messbar ist.

CFTR-Chloridtransport-Assay in *Fischer Rat Thyroid* (FRT)-Zellen, die mutiertes CFTR exprimieren

Das Ansprechen des Chloridtransports von mutiertem CFTR-Protein auf IVA/TEZ/ELX wurde in elektrophysiologischen Studien in der Ussing-Kammer unter Verwendung eines Panels von FRT-Zelllinien, die mit einzelnen *CFTR*-Mutationen transfiziert waren, untersucht. IVA/TEZ/ELX erhöhten den Chloridtransport in den FRT-Zellen, die bestimmte *CFTR*-Mutationen exprimieren.

Der Schwellenwert für das Ansprechen des CFTR-Chloridtransports *in vitro* war definiert als ein Nettoanstieg von mindestens 10 % des Normalwerts gegenüber dem Ausgangswert, weil dies prädiktiv für einen klinischen Nutzen ist oder zumindest eine vernünftige Vorhersage des klinischen Nutzens erwarten lässt. Die Höhe der Nettoveränderung gegenüber dem Ausgangswert des CFTR-vermittelten Chloridtransports *in vitro* korreliert bei einzelnen Mutationen nicht mit dem Umfang des klinischen Ansprechens.

Bei CF wird das Vorliegen einer CFTR-Mutation, die gemäß der *In-vitro*-Daten in FRT-Zellen auf IVA/TEZ/ELX anspricht, wahrscheinlich zu einem klinischen Ansprechen führen.

Tabelle 5 zeigt *CFTR*-Mutationen, die in das Anwendungsgebiet für die Kaftrio-Behandlung einbezogen wurden. Das Vorliegen von CFTR-Mutationen, die in dieser Tabelle aufgeführt sind, ersetzt nicht die Diagnose einer Mukoviszidose und darf nicht als alleiniges Kriterium für die Verschreibung der Behandlung herangezogen werden.

Tabelle 5: *CFTR*-Mutationen, die gemäß klinischen und/oder *In-vitro*-Daten als ansprechend auf IVA/TEZ/ELX gelten

293A→G	E264V	H939R	N1088D	S108F
314del9	E282D	H939R;H949L [‡]	N1195T	S158N
546insCTA	E292K	H954P	N1303I	S182R
548insTAC	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
711+3A→G*	E403D	H1079P	P5L [†]	S341P
1140-1151dup	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507 1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G

Tabelle 5: CFTR-Mutationen, die gemäß klinischen und/oder *In-vitro*-Daten als ansprechend auf IVA/TEZ/ELX gelten

2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G*†	E1433K	I336K	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I336L	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I444S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I497S	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I502T	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506L	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V	Q98R	S912L;G1244V‡
3849+10kbC→T*†	F433L	I506V;D1168G‡	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N‡	I521S	Q179K	S945L*†
3978G→C	F508del*	I530N	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W‡	I556V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I586V	Q237P	S977F;R1438W
A107G	F587I	I601F	Q359K;T360K‡	‡
A120T	F587L	I618N	Q359R	S1045Y
A141D	F693L(TTG)	I618T	Q372H	S1118F
A155P	F932S	I980K	Q493L	S1159F
A234D	F1016S	I1023R	Q493R	S1159P
A234V	F1052V	I1139V	Q552P	S1188L
A238V	F1074L	I1203V	Q1012P	S1251N
A309D	F1078S	I1234L	Q1209P	S1255P
A349V	F1099L	I1234V	Q1291H	T338I
A357T	F1107L	I1269N	Q1291R	T351I
A455E*†	G27E	I1366N	Q1313K	T351S
A455V	G27R	I1366T	Q1352H	T351S;R851L‡
A457T	G126D	K162E	R31L	T388M
A462P	G178E	K464E	R74Q	T465I
A534E	G178R	K464N	R74Q;R297Q‡	T501A
A554E	G194R	K522E	R74Q;V201M;D1270N‡	T582S
A566D	G194V	K522Q	R74W	T908N
A872E	G213E	K951E	R74W;D1270N‡	T990I
A1006E	G213E;R668C‡	K1060T	R74W;R1070W;D1270 N‡	T1036N*
A1025D	G213V	L15P	R74W;S945L‡	T1057R
A1067P	G226R	L15P;L1253F‡	R74W;V201M‡	T1086A
A1067T	G239R	L32P	R74W;V201M‡	T1086I
A1067V	G253R	L88S	R74W;V201M;D1270N‡	T1246I
A1081V	G314E	L102R;F1016S‡	R74W;V201M;L997F‡	T1299I
A1087P	G314R	L137P	R75L	T1299K
A1319E	G424S	L159S	R75Q;L1065P‡	V11I
A1374D	G437D	L165S	R75Q;N1088D‡	V93D
A1466S	G461R	L167R	R75Q;S549N‡	V201M
C225R	G461V	L206W*†	R117C†	V232A
C491R	G463V	L210P	R117C;G576A;R668C‡	V232D
C590Y	G480C	L293P	R117G	V317A
C866Y	G480D	L327P	R117H*	V322M
c.1367_1369dupTTG	G480S	L333F	R117L	V392G
D58H	G500D	L333H	R117L;L997F‡	V456A
D58V	G545R	L346P	R117P	V456F
D110E	G551A	L441P	R248K	V520I
D110H	G551D*	L453S	R258G	V562I;A1006E‡
D110N	G551R	L467F	R297Q	V562L
D192G	G551S	L558F	R334L	V591A
D192N	G576A;R668C‡	L619S	R334Q	V603F
	G576A;S1359Y‡	L633P	R334W†	V920L
	G622D	L636P	R347H*	V920M

Tabelle 5: CFTR-Mutationen, die gemäß klinischen und/oder *In-vitro*-Daten als ansprechend auf IVA/TEZ/ELX gelten

D373N	G622V	L927P	R347L	V1008D
D426N	G628A	L967F;L1096R‡	R347P	V1010D
D443Y	G628R	L973F	R352Q	V1153E
D443Y;G576A;R668C‡	G85E*†	L1011S	R352W	V1240G
D529G	G930E	L1065R	R516S	V1293G
D565G	G970D	L1077P*†	R553Q	V1293I
D567N	G970S	L1227S	R555G	V1415F
D579G	G970V	L1324P	R600S	W202C
D614G	G1047D	L1335P	R709Q	W361R
D651H	G1047R	L1388P	R751L	W496R
D651N	G1061R	L1480P	R792G	W1098C
D806G	G1069R	M150K	R792Q	W1282G
D924N	G1123R	M150R	R810G	W1282R
D979A	G1173S	M152L	R851L	Y89C
D979V	G1237V	M152V	R933G	Y109H
D985H	G1244E	M265R	R1048G	Y109N
D985Y	G1244R	M348K	R1066C†	Y122C
D993A	G1247R	M394L	R1066G	Y161C
D993G	G1249E	M469V	R1066H*†	Y161D
D993Y	G1249R	M498I	R1070P	Y161S
D1152A	G1265V	M952I	R1070Q	Y301C
D1152H*†	G1298V	M952T	R1070W	Y563N
D1270N*	G1349D	M961L	R1162Q	Y913S
D1270Y	G149R;G576A;R668C‡	M1101K*†	R1239S	Y919C
D1312G	H139L	M1137R	R1283G	Y1014C
D1377H	H139R	M1137V	R1283M	Y1032C
D1445N	H146R	M1210K	R1283S	Y1032N
E56K	H199Q	N186K	R1438W	Y1073C
E60K	H199Y	N187K	S13F	Y1092H
E92K	H609L	N396Y	S13P	Y1381H
E116K	H620P	N418S	S18I	
E116Q	H620Q	N900K	S18N	
E193K			S50P	
E217G				

Es gibt Patienten mit CF, die zwei seltene Nicht-*F508del*-CFTR-Mutationen aufweisen, die nicht in Tabelle 5 aufgeführt sind. Sofern bei diesen Patienten nicht zwei Klasse-I (Null)-Mutationen (Mutationen, die bekanntlich kein CFTR-Protein bilden) vorliegen (siehe Abschnitt 4.1), könnten sie auf die Behandlung ansprechen. Bei solchen Patienten kann Kaftrio in Erwägung gezogen werden, wenn der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt.

Die individuelle CF-Diagnose ist auf der Grundlage der diagnostischen Leitlinien und einer klinischen Beurteilung zu stellen, da bei Patienten mit demselben Genotyp erhebliche Unterschiede im Phänotyp bestehen können.

* Mutationen, die von klinischen Daten unterstützt werden.

† Mutationen, die von Real-World-Daten von ≥ 5 Patienten unterstützt werden.

‡ Komplexe/zusammengesetzte Mutationen, bei denen ein einzelnes Allel des CFTR-Gens mehrere Mutationen hat, die unabhängig von Mutationen auf dem anderen Allel existieren.

Nicht näher bezeichnete Mutationen werden auf der Grundlage des FRT-Assays berücksichtigt, bei dem ein positives Ergebnis auf ein klinisches Ansprechen hindeutet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungen auf die Schweißchloridkonzentration

In Studie 445-102 (Patienten mit einer *F508del*-Mutation auf einem Allel und einer Mutation auf dem zweiten Allel, für die entweder keine Produktion von CFTR-Protein vorhergesagt wird oder die zu einem CFTR-Protein führt, das kein Chlorid transportiert und *in vitro* nicht auf andere CFTR-Modulatoren [IVA und TEZ/IVA] anspricht) wurde eine Verringerung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert in Woche 4 beobachtet und über den

24-wöchigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten. Der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert bis zu einschließlich Woche 24 betrug -41,8 mmol/l (95 % KI: -44,4; -39,3; $p < 0,0001$).

In Studie 445-103 (Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind) betrug der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zu TEZ/IVA in Kombination mit IVA für die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert in Woche 4 -45,1 mmol/l (95 % KI: -50,1; -40,1; $p < 0,0001$).

In Studie 445-104 (Patienten waren heterozygot für die *F508del*-Mutation und hatten eine Mutation auf dem zweiten Allel, die mit einem Gating-Defekt oder mit CFTR-Restaktivität assoziiert ist) betrug die mittlere, absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 8 für die Gruppe mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA -22,3 mmol/l (95 % KI: -24,5; -20,2; $p < 0,0001$). Der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zur Kontrollgruppe (IVA-Gruppe oder Gruppe mit TEZ/IVA in Kombination mit IVA) betrug -23,1 mmol/l (95 % KI: -26,1; -20,1; $p < 0,0001$).

In Studie 445-106 (Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation sind) betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline ($n = 62$) bis einschließlich Woche 24 ($n = 60$) -60,9 mmol/l (95 % KI: -63,7; -58,2)*. Die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 12 ($n = 59$) betrug -58,6 mmol/l (95 % KI: -61,1; -56,1).

* Es standen nicht für alle in die Analysen einbezogenen Teilnehmer Daten von allen Nachbeobachtungsvisiten zur Verfügung; dies gilt insbesondere für den Zeitraum ab Woche 16. Die Möglichkeit zur Datenerfassung in Woche 24 wurde durch die COVID-19-Pandemie erschwert. Die Daten von Woche 12 sind von der Pandemie weniger betroffen.

In Studie 445-116 (Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation sind) führte die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA zu einer Abnahme der Schweißchloridkonzentration bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zu Placebo. Der mittlere Behandlungsunterschied (LS) zwischen der Gruppe mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA und der Placebo-Gruppe in Bezug auf die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 betrug -51,2 mmol/l (95 %-KI: -55,3; -47,1; nominal $p < 0,0001$).

In Studie 445-111 (Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation sind) betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 -57,9 mmol/l (95 %-KI: -61,3; -54,6).

In Studie 445-124 (Patienten im Alter ab 6 Jahren mit einer qualifizierenden Nicht-*F508del*-CFTR-Mutation, die auf IVA/TEZ/ELX anspricht [siehe Tabelle 6]) betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zu Placebo -28,3 mmol/l (95 %-KI: -32,1; -24,5 mmol/l; $p < 0,0001$).

Kardiovaskuläre Wirkungen

Wirkung auf das QT-Intervall

Bei Dosen bis zum Zweifachen der empfohlenen Höchstdosis von ELX und dem Dreifachen der empfohlenen Höchstdosis von TEZ und IVA wurde das QT/QTc-Intervall bei gesunden Probanden nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß verlängert.

Herzfrequenz

In Studie 445-102 wurde bei Patienten, die mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden, eine mittlere Abnahme der Herzfrequenz um 3,7 bis 5,8 Schläge pro Minute (S/min) gegenüber dem Ausgangswert (76 S/min) beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA bei CF-Patienten wurde in sieben Phase-3-Studien nachgewiesen. Die in diese Studien eingeschlossenen Patienten waren homozygot für die *F508del*-Mutation oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und hatten eine Minimalfunktionsmutation (MF), einen Gating-Defekt oder eine mit CFTR-Restaktivität assoziierte Mutation auf dem zweiten Allel. In Studie 445-124 wurden Patienten mit mindestens einer qualifizierenden Nicht-*F508del*-CFTR-Mutation aufgenommen, die auf IVA/TEZ/ELX anspricht (siehe Tabelle 6).

Bei Studie 445-102 handelte es sich um eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie an Patienten, die eine *F508del*-Mutation auf einem Allel und eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel aufwiesen. CF-Patienten, die für diese Studie in Frage kamen, mussten entweder Klasse-I-Mutationen aufweisen, die voraussichtlich zu keiner Bildung von CFTR-Protein führen (einschließlich Nonsense-Mutationen, kanonische Spleißmutationen sowie kleiner (≤ 3 Nukleotide) und nicht-kleiner (> 3 Nukleotide) Insertions-/Deletions-Frameshift-Mutationen) oder Missense-Mutationen, die zu einem CFTR-Protein führen, das kein Chlorid transportiert und *in vitro* nicht auf IVA und TEZ/IVA anspricht. Die häufigsten Allele mit Minimalfunktion, die in der Studie untersucht wurden, waren *G542X*, *W1282X*, *R553X* und *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* und *1898+1G→A*; *3659delC* und *394delTT*; *CFTRdele2,3* sowie *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* und *R560T*. Insgesamt 403 Patienten ab 12 Jahren (mittleres Alter 26,2 Jahre) wurden randomisiert einer Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA oder Placebo zugewiesen. Die Patienten hatten beim Screening ein ppFEV₁ zwischen 40 und 90 %. Der mittlere ppFEV₁-Ausgangswert betrug 61,4 % (Bereich: 32,3 %; 97,1 %).

Studie 445-103 war eine 4-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie an Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation waren. Insgesamt 107 Patienten im Alter ab 12 Jahren (Durchschnittsalter 28,4 Jahre) erhielten während einer 4-wöchigen, offenen Einleitungsphase („*run-in*“ Phase) TEZ/IVA in Kombination mit IVA und wurden dann auf eine Behandlung mit entweder IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA oder TEZ/IVA in Kombination mit IVA während einer 4-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase randomisiert. Die Patienten hatten beim Screening einen ppFEV₁-Wert zwischen 40 % und 90 %. Der mittlere ppFEV₁-Ausgangswert nach der Einleitungsphase betrug 60,9 % (Bereich: 35,0 %, 89,0 %).

Studie 445-104 war eine 8-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie an Patienten, die heterozygot waren für die *F508del*-Mutation und eine Mutation auf dem zweiten Allel hatten, die mit einem Gating-Defekt (Gating) oder mit CFTR-Restaktivität (RF) assoziiert ist. In einer 4-wöchigen offenen Einleitungsphase („*run-in*“ Phase) wurden insgesamt 258 Patienten ab 12 Jahren (mittleres Alter 37,7 Jahre) entweder mit IVA (F/Gating) oder TEZ/IVA in Kombination mit IVA (F/RF) behandelt, und Patienten mit dem F/R117H-Genotyp erhielten IVA während der Einleitungsphase. Die Patienten wurden dann randomisiert einer Behandlung mit entweder IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA zugeteilt oder setzten die CFTR-Modulator-Therapie fort, die sie während der Einleitungsphase erhielten. Die Patienten hatten beim Screening einen ppFEV₁-Wert zwischen 40 % und 90 %. Das mittlere ppFEV₁ bei Baseline, im Anschluss an die Einleitungsphase, betrug 67,6 % (Bereich: 29,7 %; 113,5 %).

Studie 445-106 war eine 24-wöchige offene Studie an Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation waren. Insgesamt 66 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittleres Alter bei Baseline 9,3 Jahre) erhielten eine Dosis abhängig von ihrem Gewicht. Patienten mit einem Körpergewicht < 30 kg bei Baseline erhielten zwei Tabletten IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg am Morgen und eine Tablette IVA 75 mg am Abend. Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bei Baseline erhielten zwei

Tabletten IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg am Morgen und eine Tablette IVA 150 mg am Abend. Beim Screening hatten die Patienten einen ppFEV₁-Wert von $\geq 40\%$ und wogen ≥ 15 kg. Der mittlere ppFEV₁-Wert bei Baseline betrug 88,8 % (Bereich: 39,0 %; 127,1 %).

Studie 445-116 war eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie an Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittleres Alter bei Baseline: 9,2 Jahre), die heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation sind. Insgesamt wurden 121 Patienten für eine Behandlung mit Placebo oder IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA randomisiert. Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten und bei Baseline < 30 kg wogen, erhielten zwei Tabletten IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg am Morgen und eine Tablette IVA 75 mg am Abend. Patienten, die bei Baseline ≥ 30 kg wogen, erhielten zwei Tabletten IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg am Morgen und eine Tablette IVA 150 mg am Abend. Beim Screening hatten die Patienten einen ppFEV₁-Wert $\geq 70\%$ [mittlerer ppFEV₁-Wert bei Baseline 89,3 % (Bereich: 44,6 %; 121,8 %)], LCI_{2,5} $\geq 7,5$ [mittlerer LCI_{2,5} bei Baseline 10,01 (Bereich: 6,91; 18,36)] und wogen ≥ 15 kg.

Studie 445-111 war eine 24-wöchige offene Studie an Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren (mittleres Alter bei Baseline: 4,1 Jahre). Insgesamt 75 Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktionsmutation, wurden in die Studie aufgenommen und erhielten eine Dosis abhängig von ihrem Gewicht. Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 14 kg bei Baseline erhielten IVA 60 mg / TEZ 40 mg / ELX 80 mg einmal täglich morgens und IVA 59,5 mg einmal täglich abends. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 14 kg bei Baseline erhielten IVA 75 mg alle 12 Stunden / TEZ 50 mg einmal täglich / ELX 100 mg einmal täglich.

Studie 445-124 war eine 24-wöchige, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie an Patienten im Alter ab 6 Jahren. Für die Studienteilnahme kamen Patienten mit mindestens einer qualifizierenden Nicht-*F508del*-CFTR-Mutation, die auf IVA/TEZ/ELX anspricht (siehe Tabelle 6), infrage, bei denen keine (andere auf IVA/TEZ/ELX ansprechende) Ausschlussmutation vorlag.

Tabelle 6: Geeignete CFTR-Mutationen, die auf IVA/TEZ/ELX ansprechen				
2789+5G>A	D1152H	L997F	R117C	T338I
3272-26A>G	G85E	M1101K	R347H	V232D
3849+10kbC>T	L1077P	P5L	R347P	
A455E	L206W	R1066H	S945L	

In die Studie wurden insgesamt 307 Patienten aufgenommen und erhielten eine ihrem Alter und Körpergewicht angepasste Behandlung. Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht < 30 kg bei Baseline (n = 31) erhielten eine Behandlung mit ELX 100 mg 1 x täglich/TEZ 50 mg 1 x täglich/IVA 75 mg alle 12 Std. Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bei Baseline erhielten eine Behandlung mit ELX 200 mg 1 x täglich/TEZ 100 mg 1 x täglich/IVA 150 mg alle 12 Std. Patienten im Alter ≥ 12 Jahren bei Baseline erhielten eine Behandlung mit ELX 200 mg 1 x täglich/TEZ 100 mg 1 x täglich/IVA 150 mg alle 12 Std. Die Patienten hatten einen ppFEV₁-Wert $\geq 40\%$ und $\leq 100\%$ und waren beim Screening 6 Jahre oder älter. Der mittlere ppFEV₁-Wert bei Baseline betrug 67,7 % (Bereich: 34,0 %; 108,7 %).

Die Patienten in diesen Studien setzten ihre CF-Therapien (z. B. Bronchodilatoren, inhalierte Antibiotika, Dornase-alfa und hypertone Natriumchloridlösung) fort, während etwaige frühere CFTR-Modulatortherapien, mit Ausnahme der Studienarzneimittel, abgesetzt wurden. Die Patienten hatten eine bestätigte CF-Diagnose.

Studie CFD-016 war eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Auswertung der klinischen Ergebnisse im medizinischen Versorgungsalltag bei Patienten im Alter ab 6 Jahren. Die Patienten hatten mindestens eine auf IVA/TEZ/ELX ansprechende Mutation und wiesen keine *F508del*-Mutation auf. Insgesamt wurden 422 Patienten ausgewertet und es lagen insgesamt 82 auf IVA/TEZ/ELX ansprechende Nicht-*F508del*-Mutationen vor. Der mittlere ppFEV₁-Wert bei Baseline betrug 74,15 %.

In den Studien 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 und 445-124 setzten die Patienten ihre CF-Therapien fort, während etwaige frühere CFTR-Modulatortherapien, mit Ausnahme der Studienarzneimittel, abgesetzt wurden. Patienten mit einer Lungeninfektion mit Mikroorganismen, die mit einer rascheren Abnahme der Lungenfunktion assoziiert sind, wie unter anderem *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* oder *Mycobacterium abscessus*, oder die beim Screening einen abnormalen Leberfunktionstest aufwiesen (ALT, AST, ALP oder GGT $\geq 3 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN), waren ausgeschlossen. In der Studie 445-111 wurden auch Patienten mit ALT- oder AST-Werten $\geq 2 \times$ ULN ausgeschlossen.

Patienten der Studien 445-102 und 445-103 konnten in eine 192-wöchige offene Verlängerungsstudie (Studie 445-105) übernommen werden. Die Patienten aus den Studien 445-104, 445-106, 445-116, 445-111 und 445-124 waren für den Übertritt in gesonderte offene Verlängerungsstudien qualifiziert.

Studie 445-102

In Studie 445-102 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ von Baseline bis Woche 24. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA führte im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ppFEV₁ von 14,3 Prozentpunkten (95 % KI: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 7). Die mittlere Verbesserung des ppFEV₁ wurde bei der ersten Messung an Tag 15 festgestellt und hielt über den gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraum an. Verbesserungen des ppFEV₁ wurden unabhängig von Alter, Baseline-ppFEV₁, Geschlecht und geographischer Region beobachtet.

Insgesamt 18 Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten, hatten zu Studienbeginn ein ppFEV₁ <40 Prozentpunkten. Die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Untergruppe stimmten mit den im Gesamtkollektiv beobachteten Werten überein. Der durchschnittliche Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA im Vergleich zu placebobehandelten Patienten in Bezug auf die absolute Veränderung des ppFEV₁ bis einschließlich Woche 24 betrug in dieser Untergruppe 18,4 Prozentpunkte (95 % KI: 11,5; 25,3).

Eine Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-102)			
Analyse	Statistik	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 200
Primäre Wirksamkeitsanalysen			
ppFEV ₁ -Wert bei Baseline	Mittelwert (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) p -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $p < 0,0001$ 13,9 (0,6)
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis Woche 4 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) p -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) $p < 0,0001$ 13,5 (0,6)
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen von Baseline bis einschließlich Woche 24*	Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Jahr [†]) Rate Ratio (95 % KI) p -Wert	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) $p < 0,0001$
Schweißchloridkonzentration bei Baseline (mmol/l)	Mittelwert (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)

Tabelle 7: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-102)			
Analyse	Statistik	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 200
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 24 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>p</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 4 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>p</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Baseline-CFQ-R-Score für die respiratorische Domäne (Punkte)	Mittelwert (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolute Veränderung des CFQ-R –Scores für die respiratorische Domäne von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Absolute Veränderung des CFQ-R –Scores für die respiratorische Domäne von Baseline bis Woche 4 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>p</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
Ausgangswert des BMI (kg/m ²)	Mittelwert (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolute Veränderung des BMI von Baseline bis Woche 24 (kg/m ²)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; NA: nicht zutreffend; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose; BMI: Body-Mass-Index</p> <p>* Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Änderung der Antibiotikatherapie (<i>i.v.</i>, inhaliert oder oral) als Folge von 4 oder mehr von 12 vorab definierten sinopulmonalen Anzeichen/Symptomen.</p> <p>† Die geschätzte Ereignisrate pro Jahr wurde auf der Grundlage von 48 Wochen pro Jahr berechnet.</p>			

Studie 445-103

In Studie 445-103 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ gegenüber Baseline in Woche 4 der doppelblinden Behandlungsphase. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA führte zu einer statistisch signifikanten Besserung des ppFEV₁ von 10,0 Prozentpunkten (95 % KI: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) im Vergleich zu TEZ/IVA in Kombination mit IVA (siehe Tabelle 8). Verbesserungen des ppFEV₁ wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, ppFEV₁-Ausgangswert und geographischer Region beobachtet.

Tabelle 8 enthält eine Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Ergebnisse in der gesamten Studienpopulation.

In einer Post-hoc-Analyse von Patienten mit (N = 66) und ohne (N = 41) kürzliche Anwendung eines CFTR-Modulators wurde eine Verbesserung des ppFEV₁ um 7,8 Prozentpunkte (95 %-KI: 4,8; 10,8) bzw. um 13,2 Prozentpunkte (95 %-KI: 8,5; 17,9) beobachtet.

Tabelle 8: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-103)			
Analyse*	Statistik	TEZ/IVA in Kombination mit IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 55
Primäre Wirksamkeitsanalysen			
ppFEV ₁ bei Baseline	Mittelwert (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis Woche 4 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>p</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Schweißchloridkonzentration bei Baseline (mmol/l)	Mittelwert (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 4 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>p</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Baseline-CFQ-R-Score für die respiratorische Domäne (Punkte)	Mittelwert (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Absolute Veränderung des CFQ-R-Scores für die respiratorische Domäne von Baseline bis Woche 4 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>p</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; NA: nicht zutreffend; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose * Die Ausgangswerte für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte sind definiert als diejenigen am Ende der 4-wöchigen Einleitungsphase („run-in“ Phase) mit TEZ/IVA in Kombination mit IVA			

Study 445-104

In Studie 445-104 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ gegenüber dem Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 innerhalb der Behandlungsgruppe mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ppFEV₁ von 3,7 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert (95 % KI: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (siehe Tabelle 9). Die Gesamtverbesserungen des ppFEV₁ wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, ppFEV₁-Ausgangswert, geographischer Region und Genotyp-Gruppen (F/Gating oder F/RF) beobachtet.

Siehe Tabelle 9 für eine Zusammenfassung der primären und sekundären Ergebnisse bei der Gesamtpopulation der Studie.

In einer Subgruppenanalyse an Patienten mit einem F/Gating-Genotyp betrug der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA (N = 50) im Vergleich zu IVA (N = 45) in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ 5,8 Prozentpunkte (95 % KI: 3,5; 8,0). In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit einem F/RF-Genotyp betrug der Behandlungsunterschied von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA (N = 82) im Vergleich zu TEZ/IVA in Kombination mit IVA (N = 81) in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ 2,0 Prozentpunkte (95 % KI: 0,5; 3,4). Die Ergebnisse der Subgruppen mit dem F/Gating- und F/RF-Genotyp für die Verbesserung der Schweißchloridkonzentration und des Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R stimmten mit den Gesamtergebnissen überein.

Tabelle 9: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-104)			
Analyse*	Statistik	Kontrollgruppe# N = 126	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 132
Primäre Wirksamkeitsanalyse			
Ausgangswert ppFEV ₁	Mittelwert (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 (Prozentpunkte)	Veränderung innerhalb der Gruppe (95 % KI) <i>p</i> -Wert	0,2 (-0,7; 1,1) NA	3,7 (2,8; 4,6) <i>p</i> < 0,0001
Wichtigste und andere sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ gegenüber dem Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 im Vergleich zur Kontrollgruppe (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert	NA NA	3,5 (2,2; 4,7) <i>p</i> < 0,0001
Ausgangswert der Schweißchloridkonzentration (mmol/l)	Mittelwert (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 (mmol/l)	Veränderung innerhalb der Gruppe (95 % KI) <i>p</i> -Wert	0,7 (-1,4; 2,8) NA	-22,3 (-24,5; -20,2) <i>p</i> < 0,0001
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 im Vergleich zur Kontrollgruppe (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) <i>p</i> -Wert	NA NA	-23,1 (-26,1; -20,1) <i>p</i> < 0,0001
Baseline-CFQ-R-Score für die respiratorische Domäne (Punkte)	Mittelwert (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolute Veränderung des CFQ-R – Scores für die respiratorische Domäne vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 (Punkte)	Veränderung innerhalb der Gruppe (95 % KI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)

Tabelle 9: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-104)			
Analyse*	Statistik	Kontrollgruppe# N = 126	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 132
Absolute Veränderung des CFQ-R – Scores für die respiratorische Domäne vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 8 (Punkte) im Vergleich zur Kontrollgruppe	Behandlungs- unterschied (95 % KI)	NA	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; NA: nicht zutreffend; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose * Die Ausgangswerte für die primären und sekundären Endpunkte sind definiert als diejenigen am Ende der 4-wöchigen Einleitungsphase („run-in“ Phase) mit IVA oder TEZ/IVA in Kombination mit IVA. # IVA-Gruppe oder Gruppe mit TEZ/IVA in Kombination mit IVA.			

Studie 445-105

Studie 445-105 war eine 192-wöchige offene Verlängerungsstudie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA. Die Patienten, die aus Studie 445-102 (N = 399) und Studie 445-103 (N = 107) übernommen wurden, erhielten IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA.

In Studie 445-105 zeigten Patienten aus den Kontrollarmen der Hauptstudien Verbesserungen der Wirksamkeitsendpunkte, die mit denen übereinstimmten, welche bei Patienten beobachtet wurden, die in den Hauptstudien IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten. Patienten aus den Kontrollarmen sowie Patienten, die in den Hauptstudien IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten, zeigten anhaltende Verbesserungen. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Studie 445-105, sekundäre Wirksamkeitsanalyse, vollständiges Analyseset (F/MF und F/F Patienten)					
Analyse	Statistik	Studie 445-105, Woche 192			
		Placebo in 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX in 445-102 N = 196	TEZ/IVA in 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX in 445-103 N = 55
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ vom Ausgangswert [†] (Prozentpunkte)	n LS- Mittelwert 95 % KI	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Absolute Veränderung der Schweißchlorid-konzentration vom Ausgangswert [†] (mmol/l)	n LS- Mittelwert 95 % KI	133 -47,0 (-50,1; - 43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; - 40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)

Tabelle 10: Studie 445-105, sekundäre Wirksamkeitsanalyse, vollständiges Analyseset (F/MF und F/F Patienten)

Analyse	Statistik	Studie 445-105, Woche 192			
		Placebo in 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX in 445-102 N = 196	TEZ/IVA in 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX in 445-103 N = 55
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen während des kumulativen Dreifachkombinations(TC)-Wirksamkeits-zeitraums [‡]	Anzahl der Ereignisse Geschätzte Ereignisrate pro Jahr (95 % KI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absolute Veränderung des BMI vom Ausgangswert [†] (kg/m ²)	n LS-Mittelwert 95 % KI	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
Absolute Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert [†] (kg)	n LS-Mittelwert 95 % KI	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)
Absolute Veränderung des Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R vom Ausgangswert [†] (Punkte)	n LS-Mittelwert 95 % KI	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)
<p>ppFEV₁ = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; BMI = Body-Mass-Index; CFQ-R= Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose); LS-Mittelwert = Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; KI = Konfidenzintervall, n = Größe der Subgruppe</p> <p>* Ausgangswert = Ausgangswert der Hauptstudie</p> <p>[†] Bei Patienten, die auf die IVA/TEZ/ELX-Gruppe randomisiert wurden, umfasst der kumulative TC-Wirksamkeitszeitraum Daten aus den Hauptstudien für einen Behandlungszeitraum von 192 Wochen in Studie 445-105 (N = 255, einschließlich 4 Patienten, die nicht in Studie 445-105 übernommen wurden). Bei Patienten, die auf die Placebo- oder TEZ/IVA-Gruppe randomisiert wurden, umfasst der kumulative TC-Wirksamkeitszeitraum nur Daten für einen Behandlungszeitraum von 192 Wochen in Studie 445-105 (N = 255).</p>					

Studie 445-124

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX wurde an 307 Patienten im Alter ab 6 Jahren mit CF ohne *F508del*-Mutation, aber mit einer qualifizierenden, auf IVA/TEZ/ELX ansprechenden *CFTR*-Mutation untersucht (Studie 445-124).

In Studie 445-124 war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ von Baseline bis einschließlich Woche 24. Sekundäre Endpunkte waren die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration, der Score der respiratorischen Domäne des CFQ-R, Wachstumsparameter (BMI, Körpergewicht) und die Anzahl pulmonaler Exazerbationen. Siehe Tabelle 11 für eine Zusammenfassung der primären und sekundären Wirksamkeitsergebnisse.

Tabelle 11: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-124)			
Analyse	Statistik	Placebo N=102	IVA/TEZ/ELX N=205
Primäre Wirksamkeitsanalyse			
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 %-KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -0,4 (0,8)	9,2 (7,2; 11,3) <i>p</i> < 0,0001 8,9 (0,6)
Sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 %-KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,5 (1,6)	-28,3 (-32,1; -24,5) <i>p</i> < 0,0001 -27,8 (1,1)
Absolute Veränderung des CFQ-R –Scores für die respiratorische Domäne vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95%-KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -2,0 (1,6)	19,5 (15,5; 23,5) <i>p</i> < 0,0001 17,5 (1,2)
Absolute Veränderung des BMI vom Ausgangswert bis Woche 24 (kg/m ²)	Behandlungsunterschied (95%-KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,35 (0,09)	0,47 (0,24; 0,69) <i>p</i> < 0,0001 0,81 (0,07)
Absolute Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 24 (kg)	Behandlungsunterschied (95%-KI) <i>p</i> -Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 1,2 (0,3)	1,3 (0,6; 1,9) <i>p</i> < 0,0001 2,4 (0,2)
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen bis einschließlich Woche 24	Rate Ratio (95 %-KI) <i>p</i> -Wert Anzahl der Ereignisse Geschätzte Ereignisrate pro Jahr	NA NA 40 0,63	0,28 (0,15; 0,51) <i>p</i> < 0,0001 21 0,17
BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R RD: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose), respiratorische Domäne; i. v.: intravenös; IVA: Ivacaftor; KI = Konfidenzintervall; N: Größe der Gesamtstichprobe; <i>p</i> : Wahrscheinlichkeit; PEx: pulmonale Exazerbation; ppFEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; SE: Standardfehler; SwCl: Schweißchloridkonzentration; TEZ: Tezacaftor			

Study CFD-016

Studie CFD-016 schloss 422 Patienten mit homozygoter Nicht-*F508del*-CF ein, die gemäß *In-vitro*-Daten in FRT-Zellen mindestens eine auf IVA/TEZ/ELX ansprechende *CFTR*-Mutation aufwiesen. Nach einem Nachbeobachtungszeitraum von im Median 1,31 Jahren betrug die mittlere Veränderung des ppFEV₁-Werts 4,53 % (95 %-KI: 3,5; 5,56). Fast alle nach *CFTR*-Mutation festgelegten Subgruppen mit ≥ 5 Patienten zeigten eine Verbesserung des ppFEV₁-Werts über diesen Zeitraum, mit Ausnahme der Subgruppe R74W.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren

Studie 445-106

In Studie 445-106 wurde der primäre Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren über 24 Wochen bewertet. Sekundäre Endpunkte waren die Bewertung der Pharmakokinetik und Wirksamkeit.

Tabelle 12 fasst die wichtigsten sekundären Ergebnisse zur Wirksamkeit zusammen.

Tabelle 12: Sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (N = 66) (Studie 445-106)			
Analyse	Ausgangs-Mittelwert (SD)	Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 12 Veränderung innerhalb der Gruppe (95 %-KI)	Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 24 Veränderung innerhalb der Gruppe (95 %-KI)
ppFEV ₁ (Prozentpunkte)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
Score der respiratorischen Domäne des CFQ-R (Punkte)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
Z-Score des BMI für das Alter	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Z-Score für das Gewicht nach Alter	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
Z-Score für die Körpergröße nach Alter	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen [‡]	NA	NA	n = 66 4 (0,12) [§]
LCI _{2,5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11; -1,30)
<p>SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; ppFEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised: überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose; BMI: Body-Mass-Index; NA: nicht zutreffend; LCI: Lung Clearance Index; n = Größe der Subgruppe</p> <p>* Es standen nicht für alle in die Analysen einbezogenen Teilnehmer Daten von allen Nachbeobachtungsvisiten zur Verfügung; dies gilt insbesondere für den Zeitraum ab Woche 16. Die Möglichkeit zur Datenerfassung in Woche 24 wurde durch die COVID-19-Pandemie erschwert. Die Daten von Woche 12 sind von der Pandemie weniger betroffen.</p> <p>[†] Beurteilung in Woche 12.</p> <p>[‡] Beurteilung in Woche 24.</p> <p>^{††} Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Veränderung der antibiotischen Therapie (<i>i.v.</i>, inhalativ oder oral) aufgrund von mindestens 4 von 12 im Voraus festgelegten sinopulmonalen Zeichen/Symptomen.</p> <p>[§] Anzahl von Ereignissen und geschätzte Ereignisrate pro Jahr, berechnet anhand von 48 Wochen pro Jahr.</p>			

Studie 445-107

Studie 445-107 ist eine 192-wöchige, zweiteilige (Teil A und Teil B), offene Verlängerungsstudie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit IVA/TEZ/ELX bei Patienten, welche die Studie 445-106 abgeschlossen hatten. Wirksamkeitsendpunkte wurden als sekundäre Endpunkte einbezogen. Die finale Auswertung dieser Studie wurde bei 64 pädiatrischen

Patienten im Alter von 6 Jahren und älter durchgeführt. Über 192 zusätzliche Behandlungswochen zeigten sich anhaltende Verbesserungen bei ppFEV₁, SwCl, CFQ-R-RD-Score und LCI_{2,5}, die mit den in Studie 445-106 beobachteten Ergebnissen übereinstimmen.

Studie 445-116

In Studie 445-116 führte die Behandlung von Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des primären Endpunkts (LCI_{2,5}) über 24 Wochen. Der mittlere Behandlungsunterschied (LS) zwischen der Gruppe mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA und der Placebo-Gruppe in Bezug auf die absolute Veränderung des LCI_{2,5} gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 betrug -2,26 (95 %-KI: -2,71; -1,81; $p < 0,0001$).

Studie 445-111

In der Studie 445-111 wurde der primäre Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit über 24 Wochen bewertet. Sekundäre Endpunkte waren die Bewertung der Pharmakokinetik und Wirksamkeitsendpunkte wie die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration (siehe Pharmakodynamische Wirkungen) und LCI_{2,5} vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24. Tabelle 13 fasst die sekundären Wirksamkeitsergebnisse zusammen.

Tabelle 13: Sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-111)	
Analyse	Veränderung innerhalb der Gruppe (95%-KI) für IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 (mmol/l)	N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Absolute Veränderung des LCI _{2,5} vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24	N = 63* -0,83 (-1,01; -0,66)
KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index. * Der LCI wurde nur bei Patienten bewertet, die beim Screening 3 Jahre oder älter waren.	

Studie 445-124

In Studie 445-124 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX bei Patienten mit CF ab 6 Jahren ohne *F508del*-Mutation untersucht. Es wurde eine Post-hoc-Wirksamkeitsanalyse mit 31 Patienten im Alter von 6-12 Jahren durchgeführt, von denen 23 mit IVA/TEZ/ELX behandelt wurden. Von diesen Patienten wurden 23 mit IVA/TEZ/ELX behandelt. Die mittlere (SD) Veränderung gegenüber Baseline betrug 10,2 % (16,2) für ppFEV₁ und -37,7 (18,8) mmol/l für die Schweißchloridkonzentration.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei zystischer Fibrose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von ELX, TEZ und IVA ist bei gesunden erwachsenen Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Nach Beginn der einmal täglichen Anwendung von ELX und TEZ und der zweimal täglichen Anwendung von IVA erreichen die Plasmakonzentrationen von ELX, TEZ und IVA innerhalb von etwa 7 Tagen bei ELX, innerhalb von 8 Tagen bei TEZ und innerhalb von 3-5 Tagen bei IVA einen Steady-State. Nach der Anwendung von IVA/TEZ/ELX bis zum Erreichen des Steady-State liegt der Kumulationsquotient von ELX bei etwa 3,6, der von TEZ bei 2,8 und der von IVA bei 4,7. Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter für ELX, TEZ und IVA im Steady-State bei CF-Patienten ab 12 Jahren sind in Tabelle 14 gezeigt.

Tabelle 14: Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von ELX, TEZ und IVA im Steady-State bei Patienten mit CF ab 12 Jahren

Dosis	Wirkstoff	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24h,ss} oder AUC _{0-12h,ss} (µg·h/ml)*
IVA 150 mg alle 12 Std./TEZ 100 mg und ELX 200 mg einmal täglich	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
SD: Standardabweichung; C _{max} : gemessene Höchstkonzentration; AUC _{ss} : Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State * AUC _{0-24h} für ELX und TEZ und AUC _{0-12h} für IVA.			

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von ELX bei oraler Anwendung nach Nahrungsaufnahme liegt bei etwa 80 %. ELX wird mit einer medianen (Bereich) Zeitdauer bis zum Erreichen der Höchstkonzentration (t_{max}) von etwa 6 Stunden (4 bis 12 Stunden) resorbiert, während die mediane (Bereich) t_{max} von TEZ und IVA etwa 3 Stunden (2 bis 4 Stunden) bzw. 4 Stunden (3 bis 6 Stunden) beträgt. Die Bioverfügbarkeit von ELX (AUC) erhöht sich um etwa das 1,9- bis 2,5-Fache, wenn es mit einer mäßig fetthaltigen Mahlzeit im Vergleich zum Nüchternzustand angewendet wird. Die Bioverfügbarkeit von IVA erhöht sich um etwa das 2,5- bis 4,0-Fache, wenn es mit fetthaltigen Mahlzeiten im Vergleich zum Nüchternzustand angewendet wird, wobei Nahrung keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von TEZ hat (siehe Abschnitt 4.2).

Da die Exposition mit ELX nach Anwendung des IVA/TEZ/ELX-Granulats im Vergleich zur IVA/TEZ/ELX-Referenztablette um etwa 20 % niedriger war, werden die Formulierungen nicht als austauschbar angesehen.

Verteilung

ELX wird zu >99 % an Plasmaproteine gebunden und TEZ zu etwa 99 % ebenfalls an Plasmaproteine, in beiden Fällen in erster Linie an Albumin. IVA wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an Albumin, aber auch an alpha 1-saures Glycoprotein und humanes Gamma-Globulin. Nach oraler Gabe von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA betrug der Mittelwert (±SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen von ELX 53,7 l (17,7), von TEZ 82,0 l (22,3) und von IVA 293 l (89,9). Weder ELX, TEZ noch IVA gehen bevorzugt in menschliche Erythrozyten über.

Biotransformation

ELX wird beim Menschen umfangreich metabolisiert, vorwiegend durch CYP3A4/5. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 200 mg ¹⁴C-ELX an gesunde männliche Probanden trat M23-ELX als einziger im menschlichen Blut vorkommender Hauptmetabolit auf. M23-ELX hat eine ähnliche Wirkstärke wie ELX und gilt als pharmakologisch aktiv.

TEZ wird beim Menschen umfangreich metabolisiert, vorwiegend durch CYP3A4/5. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 100 mg ¹⁴C-TEZ an gesunde männliche Probanden traten M1-TEZ, M2-TEZ und M5-TEZ als die drei im menschlichen Blut vorkommenden Hauptmetaboliten von TEZ auf. M1-TEZ hat eine ähnliche Wirkstärke wie TEZ und gilt als pharmakologisch aktiv. M2-TEZ ist wesentlich weniger pharmakologisch aktiv als TEZ oder M1-TEZ, und M5-TEZ gilt nicht als pharmakologisch aktiv. Ein weiterer im Blut auftretender Metabolit von untergeordneter Bedeutung, M3-TEZ, wird durch direkte Glucuronidation von TEZ gebildet.

IVA wird beim Menschen ebenfalls umfangreich metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird IVA primär durch CYP3A4/5 metabolisiert. M1-IVA und M6-IVA sind beim Menschen die beiden Hauptmetaboliten von IVA. M1-IVA besitzt ungefähr ein Sechstel der Wirkstärke von IVA und gilt als pharmakologisch aktiv. M6-IVA gilt nicht als pharmakologisch aktiv.

Die Wirkung des heterozygoten CYP3A4*22-Genotyps auf die Bioverfügbarkeit von TEZ, IVA und ELX entspricht der Wirkung der gleichzeitigen Anwendung eines schwachen CYP3A4-Inhibitors, welche klinisch nicht relevant ist. Eine Dosisanpassung von TEZ, IVA und ELX wird nicht für erforderlich gehalten. Es wird erwartet, dass die Wirkung bei Patienten mit dem homozygoten CYP3A4*22-Genotyp stärker ist. Es liegen jedoch keine Daten für solche Patienten vor.

Elimination

Nach Mehrfachgabe im Anschluss an Nahrungsaufnahme betrugen die mittleren (\pm SD) scheinbaren Clearance-Werte von ELX, TEZ und IVA im Steady-State 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (0,10) l/h bzw. 10,2 (3,13) l/h. Die mittlere (SD) terminale Halbwertszeit von ELX, TEZ und IVA nach Anwendung der Fixdosis-Kombinationstabletten mit IVA/TEZ/ELX beträgt etwa 24,7 (4,87) Stunden, 60,3 (15,7) Stunden bzw. 13,1 (2,98) Stunden. Die mittlere (SD) effektive Halbwertszeit von TEZ nach Anwendung der Fixdosis-Kombinationstabletten mit IVA/TEZ/ELX beträgt 11,9 (3,79) Stunden.

Nach oraler Gabe von ^{14}C -ELX allein wurde der größte Teil von ELX (87,3 %) in den Fäzes überwiegend in Form von Metaboliten ausgeschieden.

Nach oraler Gabe von ^{14}C -TEZ allein wurde der größte Teil der Dosis (72 %) in den Fäzes (unverändert oder als M2-TEZ) ausgeschieden und etwa 14 % wurden im Urin wiedergefunden (überwiegend als M2-TEZ). Daraus ergab sich eine mittlere Gesamtwiederfindung von 86 % bis zu 26 Tage nach Gabe der Dosis.

Nach oraler Gabe von ^{14}C -IVA allein wurde der größte Teil von IVA (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert.

ELX, TEZ und IVA wurden in vernachlässigbarem Umfang als unveränderte Muttersubstanzen mit dem Urin ausgeschieden.

Eingeschränkte Leberfunktion

ELX allein oder in Kombination mit TEZ und IVA wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C, Score 10-15) untersucht. Nach mehrmaliger Anwendung von ELX, TEZ und IVA über einen Zeitraum von 10 Tagen zeigten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7-9) eine um etwa 25 % höhere AUC sowie eine um 12 % höhere C_{\max} für ELX, eine um 73 % höhere AUC und eine um 70 % höhere C_{\max} für M23-ELX, eine um 20 % höhere AUC, aber eine ähnliche C_{\max} für TEZ, eine um 22 % niedrigere AUC und eine um 20 % niedrigere C_{\max} für M1-TEZ sowie eine um das 1,5-Fache höhere AUC und eine um 10 % höhere C_{\max} für IVA im Vergleich zu gesunden Probanden mit merkmalsgleichen demographischen Daten. Die Auswirkung einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion auf die Gesamtexposition (basierend auf den aufsummierten Werten von ELX und seinem M23-ELX-Metaboliten) bestand in einer um 36 % höheren AUC und einer um 24 % höheren C_{\max} im Vergleich zu gesunden Probanden mit gematchten demographischen Daten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Tezacaftor und Ivacaftor

Nach wiederholter Gabe von TEZ und IVA über 10 Tage zeigten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion eine um etwa 36 % höhere AUC sowie eine um 10 % höhere C_{\max} für TEZ und eine um das 1,5-Fache höhere AUC, aber eine ähnliche C_{\max} für IVA im Vergleich zu gesunden Probanden mit merkmalsgleichen demographischen Daten.

Ivacaftor

In einer Studie mit IVA allein hatten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion eine ähnliche C_{\max} für IVA, aber eine um etwa das 2,0-Fache höhere $AUC_{0-\infty}$ für IVA im Vergleich zu gesunden Probanden mit merkmalsgleichen demographischen Daten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

ELX allein oder in Kombination mit TEZ und IVA wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion [geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) weniger als 30 ml/min] oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht.

In humanpharmakokinetischen Studien mit ELX, TEZ und IVA wurde eine minimale Elimination von ELX, TEZ und IVA mit dem Urin festgestellt (lediglich 0,23 %; 13,7 % [0,79 % als unveränderte Muttersubstanz] bzw. 6,6 % der Gesamtradioaktivität wurden wiedergefunden).

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Bioverfügbarkeit von ELX bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (N = 75; eGFR 60 bis unter 90 ml/min) vergleichbar war mit der Bioverfügbarkeit bei Personen mit normaler Nierenfunktion (N = 341; eGFR 90 ml/min oder höher).

Eine populationspharmakokinetische Analyse an 817 Patienten, die in klinischen Studien der Phase 2/3 mit TEZ allein oder TEZ in Kombination mit IVA behandelt wurden, zeigte, dass eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion (N = 172; eGFR 60 bis unter 90 ml/min) und eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion (N = 8; eGFR 30 bis unter 60 ml/min) keinen signifikanten Einfluss auf die Clearance von TEZ hatten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Parameter von ELX (244 Männer verglichen mit 174 Frauen), TEZ und IVA sind bei männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar.

Ethnie

Die Ethnie hatte laut einer populationspharmakokinetischen Analyse keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von ELX bei weißhäutigen (N = 373) und nicht weißhäutigen Patienten (N = 45). Die nicht weißhäutigen Patienten setzen sich zusammen aus 30 Dunkelhäutigen oder Afroamerikanern, 1 Patient mit gemischtem ethnischen Hintergrund und 14 Patienten mit anderem ethnischen Hintergrund (keine Asiaten).

Die sehr begrenzten pharmakokinetischen Daten lassen auf eine vergleichbare Bioverfügbarkeit von TEZ bei weißhäutigen (N = 652) und nicht weißhäutigen (N = 8) Patienten schließen. Bei den nicht weißhäutigen Patienten handelte es sich um 5 Dunkelhäutige oder Afroamerikaner und 3 gebürtige Hawaiianer oder andere Bewohner pazifischer Inseln.

Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte die ethnische Abstammung keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von IVA bei weißhäutigen (N = 379) und nicht weißhäutigen (N = 29) Patienten. Bei den nicht weißhäutigen Patienten handelte es sich um 27 Afroamerikaner und 2 Asiaten.

Ältere Patienten

In die klinischen Studien mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA war keine ausreichende Zahl von Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um festzustellen, ob diese Patienten anders ansprechen als jüngere Erwachsene (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die in Phase-3-Studien beobachtete Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA, die mit Hilfe der populationspharmakokinetischen Analyse ermittelt wurde, ist in Tabelle 15 nach Altersgruppen zusammengestellt. Die Bioverfügbarkeit von ELX, TEZ und IVA bei Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren liegt in dem bei Patienten ab 18 Jahren beobachteten Bereich.

Tabelle 15. Mittlere (SD) im Steady State beobachtete Bioverfügbarkeit von ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ und IVA nach Altersgruppe und angewandeter Dosis						
Alters-/Gewichtsgruppe	Dosis	ELX AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M23-ELX AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	TEZ AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24h,ss} (µg·h/ml)	IVA AUC_{0-12h,ss} (µg·h/ml)
Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, 10 kg bis < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg qAM/ TEZ 40 mg 1 x tgl./ ELX 80 mg 1 x tgl. und IVA 59,5 mg qPM	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg alle 12 Std./ TEZ 50 mg 1 x tgl./ ELX 100 mg 1 x tgl.	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg alle 12 Std./ TEZ 50 mg 1 x tgl./ ELX 100 mg 1 x tgl.	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg alle 12 Std / TEZ 100 mg 1 x tgl./ ELX 200 mg 1 x tgl.	195 (59,4)	104 (52,0)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) (N = 72)	IVA 150 mg alle 12 Std./ TEZ 100 mg 1 x tgl./ ELX 200 mg 1 x tgl.	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) (N = 179)	IVA 150 mg alle 12 Std./ TEZ 100 mg 1 x tgl./ ELX 200 mg 1 x tgl.	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SD: Standardabweichung; AUC _{ss} : Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State; qAM: einmal jeden Morgen; qPM: einmal jeden Abend						

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Elexacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Fertilität und Trächtigkeit

Der NOAEL-Wert (*No Observed Adverse Effect Level*) für Fertilitätsbefunde betrug bei männlichen Ratten 55 mg/kg/Tag (das Zweifache der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis (MRHD) basierend auf den aufsummierten AUCs von ELX und seinem Metaboliten) und bei weiblichen Ratten 25 mg/kg/Tag (das Vierfache der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von ELX und seinem Metaboliten). Bei Ratten korrelieren bei Dosen, die die maximal verträgliche Dosis (MTD) überschreiten, Degeneration und Atrophie der Samenkanälchen mit Oligo-/Aspermie und Zelltrümmern in den Nebenhoden. In den Hoden von Hunden lag bei Rüden, denen ELX in einer Dosis von 14 mg/kg/Tag (das 15-Fache der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von ELX und seinem Metaboliten) verabreicht wurde, eine minimale oder leichte, bilaterale Degeneration/Atrophie der Samenkanälchen vor, die sich während der Erholungsphase nicht zurückbildete, jedoch ohne weitere Folgeerscheinungen blieb. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

ELX war in Dosen von 40 mg/kg/Tag bei Ratten und in Dosen von 125 mg/kg/Tag bei Kaninchen nicht teratogen (etwa das 9- bzw. 4-Fache der MRHD, basierend auf den aufsummierten AUCs von ELX und seinen Metaboliten [bei Ratten] und der AUC von ELX [bei Kaninchen]), wobei sich die Entwicklungsbefunde bei einer Dosis von ≥ 25 mg/kg/Tag auf ein niedrigeres durchschnittliches Körpergewicht bei Feten beschränkten.

Bei trächtigen Ratten wurde eine Plazentagängigkeit von ELX beobachtet.

Tezacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei trächtigen Ratten wurde eine Plazentagängigkeit von TEZ beobachtet.

Studien zur Toxizität bei juvenilen Ratten, die vom 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt (postnatal day, PND 7-35) exponiert wurden, zeigten auch bei niedrigen Dosen Mortalität bzw. moribunde Zustände. Die Befunde waren dosisabhängig und im Allgemeinen schwerwiegender, wenn die Gabe von Tezacaftor zu einem früheren Zeitpunkt nach der Geburt begonnen wurde. Bei der Exposition bei Ratten ab PND 21-49 zeigte sich auch nach der höchsten Dosis, die etwa dem Zweifachen der für den Menschen vorgesehenen Dosis entsprach, keine Toxizität. Tezacaftor und sein Metabolit M1-TEZ sind Substrate für P-Glykoprotein. Eine geringere P-Glykoprotein-Aktivität im Gehirn bei jüngeren Ratten führte zu höheren Spiegeln von Tezacaftor und M1-TEZ im Gehirn. Diese Ergebnisse sind für die Anwendung in der pädiatrischen Population im Alter ab 2 Jahren vermutlich nicht relevant, weil ihre Expressionslevel von P-Glykoprotein denen in Erwachsenen beobachteten entspricht.

Ivacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Fertilität und Trächtigkeit

Der NOAEL-Wert für Fertilitätsbefunde betrug bei männlichen Ratten 100 mg/kg/Tag (das 5-Fache der MRHD auf der Basis der aufsummierten AUCs von IVA und seinen Metaboliten) und bei weiblichen Ratten 100 mg/kg/Tag (das 3-Fache der MRHD auf der Basis der aufsummierten AUCs von IVA und seinen Metaboliten).

In der prä- und postnatalen Studie reduzierte IVA die Überlebens- und Laktationsindizes und führte zu einer Abnahme der Körpergewichte der Nachkommen. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungtiere liegt bei einer Expositionshöhe von etwa dem 3-Fachen der systemischen Exposition von IVA und seinen Metaboliten bei Erwachsenen in der MRHD. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde eine Plazentagängigkeit von IVA beobachtet.

Studien an juvenilen Tieren

Bei juvenilen Ratten, die vom 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt mit IVA-Expositionen entsprechend dem 0,21-Fachen der MRHD, basierend auf der systemischen Exposition von IVA und seinen Metaboliten, dosiert wurden, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Tag der Trächtigkeit mit IVA behandelt wurden, bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer IVA Exposition unterlagen, bei 7 Wochen alten Ratten und auch bei 3,5 bis 5 Monate alten Hundewelpen, die mit IVA behandelt wurden, nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor

Kombinationsstudien zur Toxizität nach wiederholter Gabe an Ratten und Hunden, die eine gleichzeitige Anwendung von ELX, TEZ und IVA beinhalteten, um das Potenzial für eine additive und/oder synergistische Toxizität zu untersuchen, ergaben keine unerwarteten Toxizitäten oder Interaktionen. Das Potenzial für eine synergistische Toxizität auf die männliche Fortpflanzung ist nicht untersucht worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Hypromellose (E464)
Hypromelloseacetatsuccinat
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b)
Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Natriumdodecylsulfat (E487)
Sucralose (E955)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem Mischen ist die Mischung nachweislich eine Stunde lang stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus bedrucktem Folienlaminat, bestehend aus biaxial orientiertem Polyethylenterephthalat/Polyethylen/Folie/Polyethylen (BOPET/PE/Folie/PE).

Packung mit 28 Beuteln (4 Walletpackungen mit je 7 Beuteln).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1468/003
EU/1/20/1468/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. August 2020.
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Mai 2025

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit bei Kindern mit CF, die heterozygot für <i>F508del</i> und 2 bis einschließlich 5 Jahre alt sind, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine registergestützte Studie zur Langzeitwirksamkeit durchführen, welche die Krankheitsprogression bei Kindern mit CF, die heterozygot für <i>F508del</i> -CFTR und bei Beginn der Behandlung mit Kafrio 2 bis einschließlich 5 Jahre alt sind, mit der Krankheitsprogression bei einer mitgeführten merkmalsgleichen Kohorte von Kindern mit CF, die keine Behandlung mit Kafrio erhalten haben, und zusätzlich mit einer longitudinalen historischen Kohorte nach einem vereinbarten Protokoll vergleicht, und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen.	Einreichung des vollständigen Protokolls bis Juni 2024 Abschluss der Rekrutierung bis Dez. 2024 Abschlussbericht fällig am 31. Dez. 2029

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 37,5 mg Ivacaftor, 25 mg Tezacaftor und 50 mg Elexacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

56 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tabletten sind mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

Die Einnahme von Kaftrio kann an jedem beliebigen Wochentag begonnen werden.

Hier öffnen

Zum Schließen Lasche unten einführen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1468/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**BLISTERKARTE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 37,5 mg Ivacaftor, 25 mg Tezacaftor und 50 mg Elexacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tabletten sind mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

Die Einnahme von Kaftrio kann an jedem beliebigen Wochentag begonnen werden.

Mo. Di. Mi. Do. Fr. Sa. So.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1468/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERFOLIE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Tabletten
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 75 mg Ivacaftor, 50 mg Tezacaftor und 100 mg Elexacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tabletten sind mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

Die Einnahme von Kaftrio kann an jedem beliebigen Wochentag begonnen werden.

Hier öffnen

Zum Schließen Lasche unten einführen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1468/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**BLISTERKARTE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 75 mg Ivacaftor, 50 mg Tezacaftor und 100 mg Elexacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Die Tabletten sind mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

Die Einnahme von Kaftrio kann an jedem beliebigen Wochentag begonnen werden.

Mo. Di. Mi. Do. Fr. Sa. So.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1468/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERFOLIE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Tabletten
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel Granulat enthält 75 mg Ivacaftor, 50 mg Tezacaftor und 100 mg Elexacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat im Beutel

28 Beutel

4 Walletpackungen mit jeweils 7 Beuteln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Hinweise zur Anwendung

Den gesamten Inhalt eines Beutels mit 5 ml einer altersgerechten weichen Nahrung oder Flüssigkeit, die höchstens Raumtemperatur haben darf, mischen. Vor dem Verzehr dieser Mischung kontrollieren, dass der Beutel vollständig entleert ist.

Innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen anwenden, unmittelbar vor oder nach einer fetthaltigen Mahlzeit oder einer Zwischenmahlzeit.

Zum Öffnen hier hochziehen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1468/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Granulat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG

WALLETPACKUNG FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel Granulat enthält 75 mg Ivacaftor, 50 mg Tezacaftor und 100 mg Elexacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat im Beutel

7 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Hinweise zur Anwendung

Den gesamten Inhalt eines Beutels mit 5 ml einer altersgerechten weichen Nahrung oder Flüssigkeit, die höchstens Raumtemperatur haben darf, mischen. Vor dem Verzehr dieser Mischung kontrollieren, dass der Beutel vollständig entleert ist.

Innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen anwenden, unmittelbar vor oder nach einer fetthaltigen Mahlzeit oder einer Zwischenmahlzeit.

Brauchen Sie alle für 7 Tage vorgesehenen Dosen auf, bevor Sie eine neue Walletpackung anbrechen.

Mo. Di. Mi. Do. Fr. Sa. So.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDE ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1468/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Granulat
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg Granulat im Beutel
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel Granulat enthält 60 mg Ivacaftor, 40 mg Tezacaftor und 80 mg Elexacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat im Beutel

28 Beutel

4 Walletpackungen mit jeweils 7 Beuteln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Hinweise zur Anwendung

Den gesamten Inhalt eines Beutels mit 5 ml einer altersgerechten weichen Nahrung oder Flüssigkeit, die höchstens Raumtemperatur haben darf, mischen. Vor dem Verzehr dieser Mischung kontrollieren, dass der Beutel vollständig entleert ist.

Innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen anwenden, unmittelbar vor oder nach einer fetthaltigen Mahlzeit oder einer Zwischenmahlzeit.

Zum Öffnen hier hochziehen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1468/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg Granulat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG

WALLETPACKUNG FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg Granulat im Beutel
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel Granulat enthält 60 mg Ivacaftor, 40 mg Tezacaftor und 80 mg Elexacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

Weitere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat im Beutel

7 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Hinweise zur Anwendung

Den gesamten Inhalt eines Beutels mit 5 ml einer altersgerechten weichen Nahrung oder Flüssigkeit, die höchstens Raumtemperatur haben darf, mischen. Vor dem Verzehr dieser Mischung kontrollieren, dass der Beutel vollständig entleert ist.

Innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen anwenden, unmittelbar vor oder nach einer fetthaltigen Mahlzeit oder einer Zwischenmahlzeit.

Brauchen Sie alle für 7 Tage vorgesehenen Dosen auf, bevor Sie eine neue Walletpackung anbrechen.

Mo. Di. Mi. Do. Fr. Sa. So.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1468/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**BEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg Granulat
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten **Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten** Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kaftrio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Kaftrio beachten?
3. Wie ist Kaftrio einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kaftrio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kaftrio und wofür wird es angewendet?

Kaftrio enthält drei Wirkstoffe: Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor. Das Arzneimittel verbessert bei manchen Patienten mit zystischer Fibrose (CF) die Funktion der Lungenzellen. CF ist eine erbliche Erkrankung, die zu einer Verstopfung der Lunge und des Verdauungstrakts durch zähen, klebrigen Schleim führen kann.

Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor ist für **Patienten ab 6 Jahren mit CF und mindestens einer Mutation** im *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)-Gen vorgesehen, die auf Kaftrio anspricht. Es ist als Langzeitbehandlung gedacht.

Kaftrio wirkt auf ein Eiweiß, das als CFTR bezeichnet wird. Dieses Eiweiß ist bei manchen Menschen mit CF geschädigt, wenn sie eine Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen.

Kaftrio wird normalerweise zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens Ivacaftor eingenommen. Ivacaftor verbessert die Funktion dieses Eiweißes, während Tezacaftor und Elexacaftor die Menge des Eiweißes an der Zelloberfläche erhöhen.

Kaftrio (bei Einnahme in Kombination mit Ivacaftor) erleichtert Ihre Atmung, indem es Ihre Lungenfunktion verbessert. Sie werden unter Umständen auch feststellen, dass Sie nicht mehr so häufig krank werden oder dass Sie leichter an Gewicht zunehmen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Kaftrio beachten?

Kaftrio darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn dies auf Sie zutrifft, und nehmen Sie die Tabletten nicht ein.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Leberprobleme haben oder in der Vergangenheit hatten. Ihr Arzt muss Ihre Dosis möglicherweise anpassen (siehe Abschnitt 4).

- Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Kaftrio einige **Blutuntersuchungen vornehmen, um Ihre Leberfunktion zu kontrollieren**, insbesondere dann, wenn die Ergebnisse von Blutuntersuchungen in der Vergangenheit erhöhte Leberenzymwerte bei Ihnen gezeigt haben. Bei Patienten, die mit Kaftrio behandelt werden, können die Leberenzymwerte im Blut ansteigen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu Symptomen kommt, die auf Leberprobleme hindeuten. Abschnitt 4 enthält eine Liste der Symptome.

- Bei Patienten, die Kaftrio einnehmen, wurde über Depressionen (einschließlich Selbstmordgedanken, Verhaltensänderungen, Angst und Schlafstörungen) berichtet, die in der Regel innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung beginnen. **Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen (oder bei einer anderen Person, die dieses Arzneimittel einnimmt) eines der folgenden Symptome auftritt, die Anzeichen für eine Depression sein können:** niedergeschlagene oder veränderte Stimmung, Angstzustände, Gefühle emotionalen Unbehagens oder Gedanken, sich selbst zu verletzen oder zu töten und/oder Schlafprobleme (siehe Abschnitt 4).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie innerhalb der ersten zwei Monate nach Behandlungsbeginn Verhaltensänderungen bei Ihrem Kind feststellen.

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Nierenprobleme haben** oder in der Vergangenheit hatten.
- **Wenn Sie zwei Klasse-I-Mutationen** (Mutationen, die bekanntermaßen kein CFTR-Eiweiß bilden) **aufweisen**, dürfen Sie Kaftrio nicht einnehmen, denn es ist dann nicht zu erwarten, dass Sie auf dieses Arzneimittel ansprechen.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, bevor Sie die Behandlung mit Kaftrio beginnen, wenn Sie eine **Organtransplantation** erhalten haben.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel anwenden – beispielsweise wenn Sie als Frau die Pille einnehmen. Dies kann bedeuten, dass Sie während der Einnahme von Kaftrio leichter einen Hautausschlag bekommen.
- **Ihr Arzt kann** vor und während der Behandlung mit Kaftrio **Augenuntersuchungen durchführen**. Bei einigen Kindern und Jugendlichen, die diese Behandlung erhielten, trat eine Linsentrübung (Katarakt) auf, die jedoch keine Auswirkung auf das Sehvermögen hatte.

Kinder unter 6 Jahren

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern unter 6 Jahren an, weil nicht bekannt ist, ob Kaftrio-Tabletten in dieser Altersgruppe sicher und wirksam sind.

Einnahme von Kaftrio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Manche Arzneimittel können die Wirkung von Kaftrio beeinflussen oder das Auftreten von Nebenwirkungen wahrscheinlicher machen. Informieren Sie Ihren Arzt vor allem dann, wenn Sie eines der nachfolgend aufgeführten Arzneimittel einnehmen/anwenden. Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen/anwenden, muss Ihr Arzt unter Umständen die Dosis eines dieser Arzneimittel anpassen.

- **Antimykotische Arzneimittel** (zur Behandlung von Pilzinfektionen). Dazu zählen Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol und Voriconazol.
- **Antibiotika** (zur Behandlung bakterieller Infektionen). Dazu zählen Clarithromycin, Erythromycin, Rifampicin, Rifabutin und Telithromycin.
- **Antiepileptika** (zur Behandlung von epileptischen Anfällen). Dazu zählen Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin.
- **Pflanzliche Arzneimittel**. Dazu gehört Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).
- **Immunsuppressiva** (die nach einer Organtransplantation angewendet werden). Dazu zählen Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus.
- **Herzglykoside** (zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen). Dazu gehört Digoxin.
- **Antikoagulantien** (zur Verhinderung von Blutgerinnseln). Dazu gehört Warfarin.
- **Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes**. Dazu gehören Glimepirid, Glipizid, Glibenclamid/Glyburid, Nateglinid und Repaglinid.
- **Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut**. Dazu gehören Pitavastatin und Rosuvastatin.
- **Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks**. Dazu gehört Verapamil.

Einnahme von Kafrio zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Verzichten Sie während der Behandlung auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, da sie die Nebenwirkungen von Kafrio verstärken können, indem sie die Menge von Kafrio in Ihrem Körper erhöhen.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, **fragen Sie** vor der Einnahme dieses Arzneimittels **Ihren Arzt um Rat**.
 - **Schwangerschaft:** Es kann besser sein, die Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft zu vermeiden. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, was für Sie und Ihr Kind am besten ist.
 - **Stillzeit:** Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor wurden bei gestillten Babys nachgewiesen. Ihr Arzt wird den Nutzen des Stillens für Ihr Baby und den Nutzen der Therapie für Sie berücksichtigen, um Ihnen zu helfen, zu entscheiden, ob das Stillen beendet oder die Therapie abgebrochen werden soll.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kafrio kann Schwindelgefühl hervorrufen. Wenn Ihnen schwindelig ist, führen Sie kein Fahrzeug, fahren Sie nicht Fahrrad und bedienen Sie keine Maschinen.

Kafrio enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Kafrio einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie festlegen.

Kafrio wird in der Regel zusammen mit Ivacaftor eingenommen.

Empfohlene Dosis für Patienten ab 6 Jahren

Alter	Körpergewicht	Morgendosis	Abenddos
6 bis < 12 Jahre	< 30 kg	Zwei Tabletten mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor / 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor
6 bis < 12 Jahre	≥ 30 kg	Zwei Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor
ab 12 Jahre		Zwei Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor

Nehmen Sie die Tabletten morgens und abends im Abstand von etwa 12 Stunden ein.

Die Tabletten sind zum Einnehmen.

Nehmen Sie sowohl die Kafrio- als auch die Ivacaftor-Tabletten zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit ein. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete oder Eier enthaltende Mahlzeiten. Beispiele für andere fetthaltige Nahrungsmittel sind:

- Käse, Vollmilch, Vollmilchprodukte, Joghurt, Schokolade
- Fleisch, öliger Fisch
- Avocados, Hummus, Sojaprodukte (Tofu)
- Nüsse, fetthaltige Snackriegel oder Getränke

Meiden Sie während der Einnahme von Kafrio Lebensmittel und Getränke, die Grapefruit enthalten. Siehe *Einnahme von Kafrio zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken* in Abschnitt 2 für nähere Einzelheiten.

Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt werden. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden.

Sie müssen weiterhin alle anderen Arzneimittel anwenden, die Sie bisher angewendet haben, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie an, bestimmte Arzneimittel abzusetzen.

Wenn Sie mittelschwere oder schwere Leberprobleme haben, wird Ihr Arzt Ihre Tablettendosis eventuell reduzieren oder sich dazu entschließen, die Behandlung mit Kafrio abzubrechen. Siehe auch *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen* in Abschnitt 2.

Wenn Sie eine größere Menge von Kafrio eingenommen haben, als Sie sollten
Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Sie sollten Ihr Arzneimittel und diese Packungsbeilage nach Möglichkeit mitnehmen. Es kann bei Ihnen zu Nebenwirkungen kommen, einschließlich der in Abschnitt 4 weiter unten genannten.

Wenn Sie die Einnahme von Kafrio vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, stellen Sie fest, wie viel Zeit seit der versäumten Dosis vergangen ist.

- Wenn seit dem versäumten Einnahmezeitpunkt am Morgen oder am Abend **weniger als 6 Stunden** vergangen sind, nehmen Sie die versäumte(n) Tablette(n) so bald wie möglich ein. Danach kehren Sie wieder zu Ihrem gewohnten Einnahmeschema zurück.
- **Wenn mehr als 6 Stunden** vergangen sind:
 - **Falls Sie eine Morgendosis** von Kafrio **vergessen haben**, nehmen Sie die versäumten Tabletten ein, sobald Sie es bemerkt haben. Nehmen Sie die Abenddosis von Ivacaftor dann nicht ein. Nehmen Sie die nächste Morgendosis zur üblichen Einnahmezeit ein.

- **Falls Sie eine Abenddosis von Ivacaftor vergessen haben**, nehmen Sie die versäumte Dosis nicht mehr ein. Warten Sie bis zum nächsten Tag und nehmen Sie die Morgendosis der Kaftrio-Tabletten zur üblichen Einnahmezeit ein.

Nehmen Sie **nicht** die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Kaftrio abbrechen

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Kaftrio einnehmen müssen. Es ist wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel regelmäßig einnehmen. Nehmen Sie keine Änderungen vor, sofern Ihr Arzt es Ihnen nicht ausdrücklich gesagt hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Anzeichen für mögliche Leberprobleme

Bei Patienten mit oder ohne bereits bestehende Lebererkrankung wurde über **Leberschädigung und eine Verschlechterung der Leberfunktion** berichtet. Die Verschlechterung der Leberfunktion kann schwerwiegend sein und möglicherweise eine Lebertransplantation erfordern (siehe Abschnitt 2).

Erhöhte Leberenzymwerte im Blut sind bei mit Kaftrio behandelten Patienten weit verbreitet. Die folgenden Symptome können auf mögliche Leberprobleme hinweisen:

- Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch
- Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit oder Erbrechen
- Dunkler Urin.

Depressionen

Anzeichen dafür sind eine niedergeschlagene oder veränderte Stimmung, Angstzustände, Gefühle emotionalen Unbehagens (siehe Abschnitt 2).

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hautausschlag (tritt häufiger bei Kindern und Frauen auf im Vergleich zu Männern)

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie Hautausschlag bemerken.

Sonstige Nebenwirkungen:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Infektion der oberen Atemwege (Erkältung)
- Halsschmerzen (Schmerzen im Mund- und Rachenraum)
- Verstopfte Nase
- Magen- oder Bauchschmerzen
- Durchfall
- Erhöhte Leberenzymwerte (Anzeichen für eine Leberbelastung)
- Veränderung der Art der Bakterien im Schleim

- Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte (Anzeichen von Muskelabbau) bei Blutuntersuchungen.

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Grippe
- Anormale Atmung (Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden)
- Erniedrigter Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)
- Laufende Nase
- Probleme mit den Nebenhöhlen (verstopfte Nebenhöhlen)
- Rachenrötung oder Halsschmerzen
- Ohrenprobleme: Schmerzen oder Beschwerden in den Ohren, Ohrenklingeln, entzündetes Trommelfell
- Drehschwindel (Störung des Innenohrs)
- Blähungen (Flatulenz)
- Pickel (Akne)
- Hautjucken
- Raumforderung in der Brust
- Übelkeit

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Probleme der Brust und Brustwarzen: Entzündung, Schmerzen
- Brustvergrößerung bei Männern
- Blutdruckanstiege
- Giemen
- Verstopfte Ohren

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Leberschädigung
- Erhöhte Bilirubinwerte (bei Blutuntersuchungen zur Leberfunktion)
- Verhaltensänderungen

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Jugendlichen

Die bei Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen sind ähnlich wie die bei Erwachsenen.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Die meisten Fälle von Verhaltensänderungen wurden bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kaftrio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kaftrio enthält

- Die Wirkstoffe sind Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 37,5 mg Ivacaftor, 25 mg Tezacaftor und 50 mg Elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 75 mg Ivacaftor, 50 mg Tezacaftor und 100 mg Elexacaftor.

- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: Hypromellose (E464), Hypromelloseacetatsuccinat, Natriumdodecylsulfat (E487), Croscarmellose-Natrium (E468), mikrokristalline Cellulose (E460(i)) und Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E470b).
 - Filmüberzug: Hypromellose (E464), Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.) (E463), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Eisen(III)-oxid (E172).

Siehe Ende von Abschnitt 2 für wichtige Informationen zum Inhalt von Kaftrio.

Wie Kaftrio aussieht und Inhalt der Packung

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten sind hellorangefarbene kapselförmige Tabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „T50“ und auf der anderen Seite ohne Prägung.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten sind orangefarbene kapselförmige Tabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „T100“ und auf der anderen Seite ohne Prägung.

Kaftrio steht in einer Packungsgröße mit 56 Tabletten (4 Blisterkarten mit jeweils 14 Tabletten) zur Verfügung.

Pharmazeutischer Unternehmer

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Hersteller

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg Granulat im Beutel
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen für Ihr Kind.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kaftrio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Kaftrio einnimmt?
3. Wie ist Kaftrio einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kaftrio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kaftrio und wofür wird es angewendet?

Kaftrio enthält drei Wirkstoffe: Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor. Das Arzneimittel verbessert bei manchen Patienten mit zystischer Fibrose (CF) die Funktion der Lungenzellen. CF ist eine erbliche Erkrankung, die zu einer Verstopfung der Lunge und des Verdauungstrakts durch zähen, klebrigen Schleim führen kann.

Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor ist für **Patienten zwischen 2 und unter 6 Jahren mit CF und mindestens einer Mutation** im *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)-Gen vorgesehen, die auf Kaftrio anspricht. Es ist als Langzeitbehandlung gedacht.

Kaftrio wirkt auf ein Eiweiß, das als CFTR bezeichnet wird. Dieses Eiweiß ist bei manchen Menschen mit CF geschädigt, wenn sie eine Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen.

Kaftrio wird normalerweise zusammen mit einem anderen Arzneimittel namens Ivacaftor eingenommen. Ivacaftor verbessert die Funktion dieses Eiweißes, während Tezacaftor und Elexacaftor die Menge des Eiweißes an der Zelloberfläche erhöhen.

Kaftrio (bei Einnahme in Kombination mit Ivacaftor) erleichtert die Atmung Ihres Kindes, indem es seine Lungenfunktion verbessert. Sie werden unter Umständen auch feststellen, dass es nicht mehr so häufig krank wird oder dass Ihr Kind leichter an Gewicht zunimmt.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Kaftrio einnimmt?

Kaftrio darf Ihrem Kind nicht gegeben werden,

- **wenn Ihr Kind allergisch** gegen Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.

Sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes, wenn dies auf Ihr Kind zutrifft, und geben Sie das Granulat nicht Ihrem Kind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- **Sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes, wenn Ihr Kind Leberprobleme hat** oder in der Vergangenheit hatte. Ihr Arzt muss die Dosis Ihres Kindes möglicherweise anpassen (siehe Abschnitt 4).
- Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Kaftrio einige **Blutuntersuchungen vornehmen, um die Leberfunktion Ihres Kindes zu kontrollieren**, insbesondere dann, wenn die Ergebnisse von Blutuntersuchungen in der Vergangenheit erhöhte Leberenzymwerte bei Ihrem Kind gezeigt haben. Bei Patienten, die mit Kaftrio behandelt werden, können die Leberenzymwerte im Blut ansteigen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn es bei Ihrem Kind zu Symptomen kommt, die auf Leberprobleme hindeuten. Abschnitt 4 enthält eine Liste der Symptome.

- Bei Patienten, die Kaftrio einnehmen, wurde über Depressionen (einschließlich Selbstmordgedanken Verhaltensänderungen, Angst und Schlafstörungen) berichtet, die in der Regel innerhalb der ersten drei Monate der Behandlung beginnen. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn bei Ihrem Kind eines der folgenden Symptome auftritt, die Anzeichen einer Depression sein können: niedergeschlagene oder veränderte Stimmung, Angstzustände, Gefühle emotionalen Unbehagens oder Gedanken, sich selbst zu verletzen oder zu töten und/oder Schlafprobleme (siehe Abschnitt 4).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie innerhalb der ersten zwei Monate nach Behandlungsbeginn Verhaltensänderungen bei Ihrem Kind feststellen.

- **Sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes, wenn Ihr Kind Nierenprobleme hat** oder in der Vergangenheit hatte.
- **Wenn Ihr Kind zwei Klasse-I-Mutationen** (Mutationen, die bekanntermaßen kein CFTR-Eiweiß bilden) **aufweist**, sollten Sie ihm Kaftrio nicht geben, denn es ist dann nicht zu erwarten, dass es auf dieses Arzneimittel anspricht.
- **Sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes**, bevor Sie bei Ihrem Kind mit der Behandlung mit Kaftrio beginnen, wenn es eine **Organtransplantation** erhalten hat.
- **Der Arzt Ihres Kindes kann** vor und während der Behandlung mit Kaftrio **Augenuntersuchungen durchführen**. Bei einigen Kindern und Jugendlichen, die diese Behandlung erhielten, trat eine Linsentrübung (Katarakt) auf, die jedoch keine Auswirkung auf das Sehvermögen hatte.

Kinder unter 2 Jahren

Wenden Sie Kaftrio Granulat nicht bei Kindern unter 2 Jahren an, weil nicht bekannt ist, ob Kaftrio-Granulat in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

Einnahme von Kaftrio zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt/anwendet, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Manche Arzneimittel können die Wirkung von Kaftrio beeinflussen oder das Auftreten von Nebenwirkungen wahrscheinlicher machen. Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes vor allem dann, wenn Ihr Kind eines der nachfolgend aufgeführten Arzneimittel einnimmt/anwendet. Wenn Ihr Kind eines dieser Arzneimittel einnimmt/anwendet, muss der Arzt Ihres Kindes unter Umständen die Dosis eines dieser Arzneimittel anpassen.

- **Antimykotische Arzneimittel** (zur Behandlung von Pilzinfektionen). Dazu zählen Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol und Voriconazol.

- **Antibiotika** (zur Behandlung bakterieller Infektionen). Dazu zählen Clarithromycin, Erythromycin, Rifampicin, Rifabutin und Telithromycin.
- **Antiepileptika** (zur Behandlung von epileptischen Anfällen). Dazu zählen Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin.
- **Pflanzliche Arzneimittel**. Dazu gehört Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).
- **Immunsuppressiva** (die nach einer Organtransplantation angewendet werden). Dazu zählen Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus.
- **Herzglykoside** (zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen). Dazu gehört Digoxin.
- **Antikoagulantien** (zur Verhinderung von Blutgerinnseln). Dazu gehört Warfarin.
- **Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes**. Dazu gehören Glimepirid, Glipizid, Glibenclamid/Glyburid, Nateglinid und Repaglinid.
- **Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut**. Dazu gehören Pitavastatin und Rosuvastatin.
- **Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks**. Dazu gehört Verapamil.

Einnahme von Kafrio zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Behandlung ist auf Nahrungsmittel und Getränke, die Grapefruit enthalten, zu verzichten, da diese die Nebenwirkungen von Kafrio erhöhen können, indem sie die Menge von Kafrio im Körper Ihres Kindes erhöhen können.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kafrio kann bei Ihrem Kind Schwindel hervorrufen.

Es wird empfohlen, dass Ihr Kind nicht Fahrrad fährt und keine sonstigen Tätigkeiten ausführt, die seine volle Aufmerksamkeit erfordern, wenn es ihm schwindlig ist.

Kafrio-Granulat enthält Lactose und Natrium

Bitte geben Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind erst nach Rücksprache mit dem Arzt Ihres Kindes, wenn Ihnen bekannt ist, dass Ihr Kind unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leidet.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Kafrio einzunehmen?

Geben Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind immer genau nach Absprache mit dem Arzt oder Apotheker Ihres Kindes an. Fragen Sie beim Arzt oder Apotheker Ihres Kindes nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Der Arzt Ihres Kindes wird die richtige Dosis für Ihr Kind festlegen. Ihr Kind muss alle anderen Arzneimittel weiter einnehmen, es sei denn, der Arzt Ihres Kindes weist es an, diese abzusetzen.

Kafrio wird in der Regel zusammen mit Ivacaftor eingenommen.

Empfohlene Dosis für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren

Alter	Körpergewicht	Morgendosis	Abenddos
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor / 40 mg Tezacaftor / 80 mg Elexacaftor	Ein Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor
	≥ 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor

Geben Sie Ihrem Kind die Morgen- und Abenddos

Das Granulat ist zum Einnehmen.

So bereiten Sie Kaftrio-Granulat zu:

- Halten Sie den Beutel mit der Schnittlinie nach oben.
- Schütteln Sie den Beutel vorsichtig, damit sich das Kaftrio-Granulat absetzt.
- Reißen oder schneiden Sie den Beutel entlang der Schnittlinie auf.
- Schütten Sie vorsichtig das gesamte Kaftrio-Granulat aus dem Beutel auf einen Teelöffel (5 ml) weicher Nahrung oder Flüssigkeit in einem kleinen Gefäß (z. B. eine leere Schüssel). Kontrollieren Sie den Beutel darauf, dass er vollständig entleert ist.
 - Die Nahrung oder Flüssigkeit sollte höchstens Raumtemperatur haben.
 - Beispiele für weiche Nahrung oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst, aromatisierter Joghurt oder Pudding sowie Milch oder Saft.
- Mischen Sie das Kaftrio-Granulat mit der Nahrung oder Flüssigkeit.

Geben Sie Kaftrio nach dem Mischen innerhalb von 1 Stunde. Achten Sie darauf, dass das gesamte Arzneimittel eingenommen wird.

Geben Sie sowohl die Kaftrio- als auch die Ivacaftor-Dosis zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete oder Eier enthaltende Mahlzeiten. Beispiele für andere fetthaltige Nahrungsmittel sind:

- Käse, Vollmilch, Vollmilchprodukte, Joghurt, Schokolade
- Fleisch, öliger Fisch
- Avocados, Hummus, Sojaprodukte (Tofu)
- Nüsse, fetthaltige Snackriegel oder Getränke

Geben Sie Ihrem Kind während der Einnahme von Kaftrio möglichst keine Lebensmittel und Getränke, die Grapefruit enthalten. Siehe *Einnahme von Kaftrio zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken* in Abschnitt 2 für nähere Einzelheiten.

Wenn Ihr Kind mittelschwere oder schwere Leberprobleme hat, wird Ihr Arzt Ihres Kindes seine Granulatdosis eventuell reduzieren oder beschließen, die Behandlung mit Kaftrio abzubrechen. Siehe auch *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen* in Abschnitt 2.

Wenn Ihr Kind eine größere Menge von Kaftrio eingenommen hat, als es sollte

Fragen Sie den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes um Rat. Sie sollten das Arzneimittel Ihres Kindes und diese Packungsbeilage nach Möglichkeit mitnehmen. Es kann bei Ihrem Kind zu Nebenwirkungen kommen, einschließlich der in Abschnitt 4 weiter unten genannten.

Wenn Sie vergessen haben, Ihrem Kind Kaftrio zu geben

Wenn Sie vergessen haben, Ihrem Kind eine Dosis zu geben, stellen Sie fest, wie viel Zeit seit der versäumten Dosis vergangen ist.

- Wenn seit dem versäumten Einnahmezeitpunkt am Morgen oder am Abend **weniger als 6 Stunden** vergangen sind, geben Sie die versäumte Dosis so bald wie möglich. Danach kehren Sie wieder zu Ihrem gewohnten Einnahmeschema zurück.
- **Wenn mehr als 6 Stunden** vergangen sind:
 - **Falls Sie eine Morgendosis** von Kaftrio **vergessen haben**, geben Sie Ihrem Kind die versäumte Dosis, sobald Sie es bemerkt haben. Geben Sie die Abenddosis von Ivacaftor dann nicht. Geben Sie die nächste Morgendosis zur üblichen Einnahmezeit.
 - **Falls Sie eine Abenddosis** von Ivacaftor **vergessen haben**, geben Sie Ihrem Kind die versäumte Dosis nicht mehr. Warten Sie bis zum nächsten Tag und geben Sie die Morgendosis des Kaftrio-Granulats zur üblichen Einnahmezeit.

Geben Sie **nicht** die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Dosis vergessen haben.

Wenn Sie die Gabe von Kafrio an Ihr Kind abbrechen

Geben Sie Ihrem Kind Kafrio so lange, wie es der Arzt Ihres Kindes empfiehlt. Brechen Sie die Behandlung nicht ab, es sei denn, der Arzt Ihres Kindes weist Sie dazu an.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen:

Anzeichen für mögliche Leberprobleme

Bei Patienten mit oder ohne bereits bestehende Lebererkrankung wurde über **Leberschädigung und eine Verschlechterung der Leberfunktion** berichtet. Die Verschlechterung der Leberfunktion kann schwerwiegend sein und möglicherweise eine Lebertransplantation erfordern (siehe Abschnitt 2).

Erhöhte Leberenzymwerte im Blut sind bei mit Kafrio behandelten Patienten weit verbreitet. Die folgenden Symptome können auf mögliche Leberprobleme hinweisen:

- Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch
- Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit oder Erbrechen
- Dunkler Urin.

Depressionen

Anzeichen dafür sind eine niedergeschlagene oder veränderte Stimmung, Angstzustände, Gefühle emotionalen Unbehagens (siehe Abschnitt 2).

Wenden Sie sich sofort an den Arzt Ihres Kindes, wenn bei Ihrem Kind eines dieser Symptome auftritt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hautausschlag (tritt häufiger bei Kindern und Frauen auf im Vergleich zu Männern)

Wenden Sie sich sofort an den Arzt Ihres Kindes, wenn Sie einen Hautausschlag bemerken.

Sonstige Nebenwirkungen:

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Infektion der oberen Atemwege (Erkältung)
- Halsschmerzen (Schmerzen im Mund- und Rachenraum)
- Verstopfte Nase
- Magen- oder Bauchschmerzen
- Durchfall
- Erhöhte Leberenzymwerte (Anzeichen für eine Leberbelastung)
- Veränderung der Art der Bakterien im Schleim
- Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte (Anzeichen von Muskelabbau) bei Blutuntersuchungen.

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Grippe

- Anormale Atmung (Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden)
- Erniedrigter Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)
- Laufende Nase
- Probleme mit den Nebenhöhlen (verstopfte Nebenhöhlen)
- Rachenrötung oder Halsschmerzen
- Ohrenprobleme: Schmerzen oder Beschwerden in den Ohren, Ohrenklingeln, entzündetes Trommelfell
- Drehschwindel (Störung des Innenohrs)
- Blähungen (Flatulenz)
- Pickel (Akne)
- Hautjucken
- Raumforderung in der Brust
- Übelkeit

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Probleme der Brust und Brustwarzen: Entzündung, Schmerzen
- Brustvergrößerung bei Männern
- Blutdruckanstiege
- Giemen
- Verstopfte Ohren

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Leberschädigung
- Erhöhte Bilirubinwerte (bei Blutuntersuchungen zur Leberfunktion)
- Verhaltensänderungen

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Jugendlichen

Die bei Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen sind ähnlich wie die bei Erwachsenen.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Die meisten Fälle von Verhaltensänderungen wurden bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt oder Apotheker Ihres Kindes. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kaftrio aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Beutel nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie den Apotheker Ihres Kindes, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kaftrio enthält

- Die Wirkstoffe sind Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor.

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg Granulat

Jeder Beutel enthält 60 mg Ivacaftor, 40 mg Tezacaftor und 80 mg Elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Granulat

Jeder Beutel enthält 75 mg Ivacaftor, 50 mg Tezacaftor und 100 mg Elexacaftor.

- Die sonstigen Bestandteile sind: hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Croscarmellose-Natrium (E468), Hypromellose (E464), Hypromelloseacetatsuccinat, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b), Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Natriumdodecylsulfat (E487) und Sucralose (E955).

Siehe Ende von Abschnitt 2 für wichtige Informationen zum Inhalt von Kaftrio.

Wie Kaftrio aussieht und Inhalt der Packung

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg Granulat ist ein weißes bis cremefarbenes Granulat in einem versiegelten Beutel.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Granulat ist ein weißes bis cremefarbenes Granulat in einem versiegelten Beutel.

Kaftrio steht in einer Packungsgröße mit 28 Beuteln (4 Walletpackungen mit jeweils 7 Beuteln) zur Verfügung.

Pharmazeutischer Unternehmer

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Hersteller

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.