

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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 x 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 x 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 *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen (siehe Abschnitt 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 *F508del*-Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 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.

<b>Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Jahren</b>			
<b>Alter</b>	<b>Körpergewicht</b>	<b>Morgendosis</b>	<b>Abenddos</b>
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
- 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).

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

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><b>Anwendung nicht empfohlen.</b> 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"> <li>• Tag 1: zwei Tabletten mit IVA 37,5 mg / TEZ 25 mg / ELX 50 mg am Morgen</li> <li>• Tag 2: eine Tablette IVA mit 37,5 mg / TEZ 25 mg / ELX 50 mg am Morgen</li> </ul> <p>Danach wird die Dosierung von Tag 1 und Tag 2 abwechselnd fortgesetzt.</p> <p>Die Abenddosis der IVA-Tablette sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.

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><b>Anwendung nicht empfohlen.</b> 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"> <li>• Tag 1: zwei Tabletten mit IVA 75 mg / TEZ 50 mg / ELX 100 mg am Morgen</li> <li>• Tag 2: eine Tablette mit IVA 75 mg / TEZ 50 mg / ELX 100 mg am Morgen</li> </ul> <p>Danach wird die Dosierung von Tag 1 und Tag 2 abwechselnd fortgesetzt.</p> <p>Die Abenddosis der IVA-Tablette sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden

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><b>Anwendung nicht empfohlen.</b> 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"> <li>• Tag 1: zwei Tabletten mit IVA 75 mg / TEZ 50 mg / ELX 100 mg am Morgen</li> <li>• Tag 2: eine Tablette mit IVA 75 mg / TEZ 50 mg / ELX 100 mg am Morgen</li> </ul> <p>Danach wird die Dosierung von Tag 1 und Tag 2 abwechselnd fortgesetzt.</p> <p>Die Abenddosis der IVA-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 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

Bei einem Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertonie wurde über Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor berichtet. Die Anwendung von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA bei Patienten mit bereits vorliegenden Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium (z. B. Leberzirrhose, portale Hypertonie) muss mit Vorsicht erfolgen und nur, wenn erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt. Wenn diese Behandlung bei solchen Patienten angewendet wird, müssen sie nach Beginn der Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

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. Bei ALT oder AST-Werten  $>5$  x Obergrenze des Normalbereichs (ULN, *upper limit of normal*) oder ALT oder AST-Werten  $>3$  x ULN und Bilirubin  $>2$  x ULN ist die Behandlung zu unterbrechen und die Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung der Transaminasenanstiege sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (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. 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 oder ungewöhnliche Verhaltensänderungen achten und bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufsuchen müssen.



### 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).

### 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

Die Häufigkeit von Hautausschlägen war bei Frauen höher als bei Männern, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen. 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 Ivacaftor (IVA) und Ivacaftor (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).

#### *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 erhöht 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

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von ELX, TEZ oder IVA bei Schwangeren vor. 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. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. 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.

<b>Tabelle 4: Nebenwirkungen</b>		
<b>MedDRA Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Infektion der oberen Atemwege*, Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Rhinitis*, Influenza*	Häufig
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hypoglykämie*	Häufig
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Depressionen	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerz*, Schwindelgefühl*	Sehr häufig
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Ohrenschmerzen, Beschwerden im Ohr, Tinnitus, Trommelfellhyperämie, Gleichgewichtsstörungen (vestibuläre Störungen)	Häufig
	Verstopfte Ohren	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase*	Sehr häufig
	Rhinorrhoe*, verstopfte Nasennebenhöhlen, Rachenrötung, anormale Atmung*	Häufig
	Giemen*	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhoe*, Bauchschmerzen*	Sehr häufig
	Übelkeit, Oberbauchschmerzen*, Blähungen*	Häufig
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Transaminasenanstiege	Sehr häufig
	Alaninaminotransferase erhöht*	Sehr häufig
	Aspartataminotransferase erhöht*	Sehr häufig
	Leberschädigung <sup>†</sup>	Nicht bekannt
	Anstieg des Gesamtbilirubins <sup>†</sup>	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Hautausschlag*	Sehr häufig
	Akne*, Pruritus*	Häufig
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Raumforderung in der Brust	Häufig
	Brustentzündung, Gynäkomastie, Affektion der Brustwarzen, Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich
<b>Untersuchungen</b>	Bakterien im Sputum	Sehr häufig
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*	Sehr häufig
	Erhöhter Blutdruck*	Gelegentlich

\* Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA beobachtet wurden.  
<sup>†</sup> Leberschädigung (Anstiege von ALT und AST sowie Gesamtbilirubin) wurde anhand von Daten nach der Markteinführung für IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA berichtet. Dies schloss auch Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation bei einem Patienten mit bereits vorliegender Leberzirrhose und portaler Hypertonie ein. 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, placebokontrollierte 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 Patienten im Alter ab 6 Jahren, die aus der Studie 445-106 übernommen wurden, wobei die Teil-A-Analyse (96 Wochen) an 64 Patienten durchgeführt wurde.
- Eine 24-wöchige offene Studie (Studie 445-111) an 75 Patienten im Alter von 2 bis unter 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*

In Studie 445-102 betrug die Inzidenz von Hautausschlägen (z. B. Hautausschlag, juckender Hautausschlag) 10,9 % bei den mit IVA/TEZ/ELX und 6,5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Hautausschläge waren generell leicht bis mittelschwer. 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).

#### *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. Keine der mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten brachen die Behandlung wegen eines Kreatinphosphokinaseanstiegs ab.

#### *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 102, 103, 104, 106 und 111 wurden bei 228 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 x ULN 0 %, 1,5 % bzw. 10,6 %. Von den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten hatte keiner einen Transaminasenanstieg > 3 x ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 x 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 x ULN 1,3 %, 2,7 % bzw. 8,0 %. Von den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten hatte keiner einen Transaminasenanstieg > 3 x ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 x ULN assoziiert war, und kein Patient brach die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen ab (siehe Abschnitt 4.4).

### *Hautausschlag*

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.

### 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 (ppFEV<sub>1</sub>) 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 F508del-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 F508del-CFTR an der Zelloberfläche, was zu einer erhöhten CFTR-Aktivität führt, die anhand des CFTR-vermittelten Chloridionentransports messbar ist. Im Hinblick auf die Nicht-F508del-CFTR-Varianten auf dem zweiten Allel ist nicht klar, ob und in welchem Umfang die Kombination von ELX, TEZ und IVA auch die Menge dieser mutierten CFTR-Varianten auf der Zelloberfläche erhöht und ihre Kanalöffnungswahrscheinlichkeit (oder Gating-Aktivität) verstärkt.

#### 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  $p < 0,0001$ ).

### 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. Es wurden nicht alle heterozygoten *F508del*-Mutationen mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA klinisch untersucht.

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 ( $\leq 3$  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 ppFEV<sub>1</sub> zwischen 40 und 90 %. Der mittlere ppFEV<sub>1</sub>-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 ppFEV<sub>1</sub>-Wert zwischen 40 % und 90 %. Der mittlere ppFEV<sub>1</sub>-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 erhielten die Dosis während der Behandlungsphase, 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 ppFEV<sub>1</sub>-Wert zwischen 40 % und 90 %. Das mittlere ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub>-Wert von ≥40 % und wogen ≥15 kg. Der mittlere ppFEV<sub>1</sub>-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 ppFEV<sub>1</sub>-Wert ≥70 % [mittlerer ppFEV<sub>1</sub>-Wert bei Baseline 89,3 % (Bereich: 44,6 %; 121,8 %)], LCI<sub>2,5</sub> ≥7,5 [mittlerer LCI<sub>2,5</sub> bei Baseline 10,01 (Bereich: 6,91; 18,36)] und wogen ≥ 15 kg.

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

Patienten der Studien 445-102, 445-103, 445-104 und 445-106 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 ≥3 x ULN oder Gesamtbilirubin ≥2 x 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 und 445-116 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 ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> von 14,3 Prozentpunkten (95 % KI: 12,7; 15,8; *p* < 0,0001) (siehe Tabelle 5). Die mittlere Verbesserung des ppFEV<sub>1</sub> wurde bei der ersten Messung an Tag 15 festgestellt und hielt über den gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraum an. Verbesserungen des ppFEV<sub>1</sub> wurden unabhängig von Alter, Baseline-ppFEV<sub>1</sub>, Geschlecht und geographischer Region beobachtet.

Insgesamt 18 Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten, hatten zu Studienbeginn ein ppFEV<sub>1</sub> <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 ppFEV<sub>1</sub> 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 5 zu entnehmen.

<b>Tabelle 5: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-102)</b>			
<b>Analyse</b>	<b>Statistik</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 200</b>
<b>Primäre Wirksamkeitsanalysen</b>			
ppFEV <sub>1</sub> -Wert bei Baseline	Mittelwert (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolute Veränderung des ppFEV <sub>1</sub> 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)
<b>Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen</b>			
Absolute Veränderung des ppFEV <sub>1</sub> 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 Lungenexazerbationen von Baseline bis einschließlich Woche 24*	Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Jahr <sup>†</sup> ) 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
Schweißchloridkonzentration bei Baseline (mmol/l)	Mittelwert (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
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)

<b>Tabelle 5: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-102)</b>			
<b>Analyse</b>	<b>Statistik</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 200</b>
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 <sup>2</sup> )	Mittelwert (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolute Veränderung des BMI von Baseline bis Woche 24 (kg/m <sup>2</sup> )	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)
ppFEV <sub>1</sub> : 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: Körpermassenindex. * Eine Lungenexazerbation 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. † Die geschätzte Ereignisrate pro Jahr wurde auf der Grundlage von 48 Wochen pro Jahr berechnet.			

#### Studie 445-103

In Studie 445-103 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> von 10,0 Prozentpunkten (95 % KI: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) im Vergleich zu TEZ/IVA in Kombination mit IVA (siehe Tabelle 6). Verbesserungen des ppFEV<sub>1</sub> wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, ppFEV<sub>1</sub>-Ausgangswert und geographischer Region beobachtet.

Tabelle 6 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 ppFEV<sub>1</sub> um 7,8 Prozentpunkte (95 %-KI: 4,8; 10,8) bzw. um 13,2 Prozentpunkte (95 %-KI: 8,5; 17,9) beobachtet.

<b>Tabelle 6: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-103)</b>			
<b>Analyse*</b>	<b>Statistik</b>	<b>TEZ/IVA in Kombination mit IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 55</b>
<b>Primäre Wirksamkeitsanalysen</b>			
ppFEV <sub>1</sub> bei Baseline	Mittelwert (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolute Veränderung des ppFEV <sub>1</sub> 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)

<b>Tabelle 6: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-103)</b>			
<b>Analyse*</b>	<b>Statistik</b>	<b>TEZ/IVA in Kombination mit IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 55</b>
<b>Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen</b>			
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 <sub>1</sub> : 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 ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> von 3,7 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert (95 % KI: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (siehe Tabelle 7). Die Gesamtverbesserungen des ppFEV<sub>1</sub> wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, ppFEV<sub>1</sub>-Ausgangswert, geographischer Region und Genotyp-Gruppen (F/Gating oder F/RF) beobachtet.

Siehe Tabelle 7 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 ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> 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.

<b>Tabelle 7: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-104)</b>			
<b>Analyse*</b>	<b>Statistik</b>	<b>Kontrollgruppe<sup>†</sup> N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 132</b>
<b>Primäre Wirksamkeitsanalyse</b>			
Ausgangswert ppFEV <sub>1</sub>	Mittelwert (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolute Veränderung des ppFEV <sub>1</sub> 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
<b>Wichtigste und andere sekundäre Wirksamkeitsanalysen</b>			
Absolute Veränderung des ppFEV <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> : 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. <sup>†</sup> 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 8 zusammengefasst.

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

**Tabelle 8: 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 <sup>†</sup> (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)

ppFEV<sub>1</sub> = forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; BMI = Körpermassenindex; CFQ-R= Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose); LS-Mittelwert = Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; KI = Konfidenzintervall.

\* Ausgangswert = Ausgangswert der Hauptstudie

† 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).

## 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 9 fasst die wichtigsten sekundären Ergebnisse zur Wirksamkeit zusammen.

<b>Table 9: Sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (N = 66) (Studie 445-106)</b>			
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 <sub>1</sub> (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) <sup>†</sup>	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) <sup>‡</sup>
Z-Score für das Gewicht nach Alter	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) <sup>†</sup>	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) <sup>‡</sup>



<b>Table 9: Sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (N = 66) (Studie 445-106)</b>			
<b>Analyse</b>	<b>Ausgangs-Mittelwert (SD)</b>	<b>Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 12 Veränderung innerhalb der Gruppe (95 % KI)</b>	<b>Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 24 Veränderung innerhalb der Gruppe (95 % KI)*</b>
Z-Score für die Körpergröße nach Alter	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) <sup>†</sup>	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) <sup>‡</sup>
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen <sup>‡</sup>	NA	NA	n = 66 4 (0,12) <sup>§</sup>
LCI <sub>2,5</sub>	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<sub>1</sub>: 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, Körpermasse-Index; NA: nicht zutreffend; LCI: Lung Clearance Index.

\* 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.

<sup>†</sup> Beurteilung in Woche 12.

<sup>‡</sup> Beurteilung in Woche 24.

<sup>††</sup> Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Veränderung der antibiotischen Therapie (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund von mindestens 4 von 12 im Voraus festgelegten sinopulmonalen Zeichen/Symptomen.

<sup>§</sup> 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 Analyse von Teil A wurde nach 96 Wochen bei 64 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Jahren und älter durchgeführt. Über 96 zusätzliche Behandlungswochen zeigten sich anhaltende Verbesserungen bei ppFEV<sub>1</sub>, SwCl, CFQ-R-RD-Score und LCI<sub>2,5</sub>, 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<sub>2,5</sub>) 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<sub>2,5</sub> gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 betrug -2,26 (95 %-KI: -2,71; -1,81;  $p < 0,0001$ ).

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 10 gezeigt.

<b>Tabelle 10: Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von ELX, TEZ und IVA im Steady-State bei Patienten mit CF ab 12 Jahren</b>			
<b>Dosis</b>	<b>Wirkstoff</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h,ss</sub> oder AUC<sub>0-12h,ss</sub> (µg·h/ml)*</b>
<b>IVA 150 mg alle 12 Std./TEZ 100 mg und ELX 200 mg einmal täglich</b>	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 <sub>max</sub> : gemessene Höchstkonzentration; AUC <sub>ss</sub> : Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State			
* AUC <sub>0-24h</sub> für ELX und TEZ und AUC <sub>0-12h</sub> 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<sub>max</sub>) von etwa 6 Stunden (4 bis 12 Stunden) resorbiert, während die mediane (Bereich) t<sub>max</sub> 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-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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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 betragen 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  $^{14}\text{C}$ -ELX allein wurde der größte Teil von ELX (87,3 %) in den Fäzes überwiegend in Form von Metaboliten ausgeschieden.

Nach oraler Gabe von  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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 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 11 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.

<b>Alters-/Gewichtsgruppe</b>	<b>Dosis</b>	<b>ELX AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>TEZ AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>IVA AUC<sub>0-12h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>
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, mit einem KG < 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, mit einem KG ≥ 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)	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<sub>ss</sub>: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State; qAM: einmal jeden Morgen; qPM: einmal jeden Abend.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Elxacaftor

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  $\geq 25$  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/Elexacaftor

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 H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

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

3 Jahre

Kafrio 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 F2, Northwood Court, Santry,  
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.

## **10. STAND DER INFORMATION**

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



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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

Weißes bis cremefarbenes, gesüßtes, nicht-aromatisiertes 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 *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen (siehe Abschnitt 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 *F508del*-Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 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.

<b>Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren</b>			
<b>Alter</b>	<b>Körpergewicht</b>	<b>Morgendosis</b>	<b>Abenddos</b>
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).

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

<b>Tabelle 3: Anwendungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion</b>				
<b>Alter</b>	<b>Gewicht</b>	<b>Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)</b>	<b>Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)</b>	<b>Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)</b>
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Keine Dosisanpassung	<p><b>Anwendung nicht empfohlen.</b> 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"> <li>• Tage 1-3: ein Beutel Granulat mit IVA 60 mg / TEZ 40 mg / ELX 80 mg pro Tag</li> <li>• Tag 4: keine Dosis</li> <li>• Tage 5-6: ein Beutel Granulat mit IVA 60 mg / TEZ 40 mg / ELX 80 mg pro Tag</li> <li>• Tag 7: keine Dosis</li> </ul> <p>Das obige Dosierungsschema wird wöchentlich wiederholt.</p> <p>Die Abenddosis des IVA-Granulats sollte nicht eingenommen werden.</p>	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.

2 bis unter 6 Jahre	≥ 14 kg	Keine Dosisanpassung	<p><b>Anwendung nicht empfohlen.</b> 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"> <li>• Tage 1-3: ein Beutel Granulat mit IVA 75 mg / TEZ 50 mg / ELX 100 mg pro Tag</li> <li>• Tag 4: keine Dosis</li> <li>• Tage 5-6: ein Beutel Granulat mit IVA 75 mg / TEZ 50 mg / ELX 100 mg pro Tag</li> <li>• Tag 7: keine Dosis</li> </ul> <p>Das obige Dosierungsschema wird wöchentlich wiederholt.</p> <p>Die Abenddosis des IVA-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 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

Bei einem Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertonie wurde über Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor berichtet. Die Anwendung von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA bei Patienten mit bereits vorliegenden Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium (z. B. Leberzirrhose, portale Hypertonie) muss mit Vorsicht erfolgen und nur, wenn erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt. Wenn diese Behandlung bei solchen Patienten angewendet wird, müssen sie nach Beginn der Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

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. Bei ALT oder AST-Werten  $>5$  x Obergrenze des Normalbereichs (ULN, *upper limit of normal*) oder ALT oder AST-Werten  $>3$  x ULN und Bilirubin  $>2$  x ULN ist die Behandlung zu unterbrechen und die Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung der Transaminasenanstiege sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (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. 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 oder ungewöhnliche Verhaltensänderungen achten und bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufsuchen müssen.

### 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).

### 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

Die Häufigkeit von Hautausschlägen war bei Frauen höher als bei Männern, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen. 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 Ivacaftor (IVA) und Ivacaftor (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 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).



### *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 erhöht 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

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von ELX, TEZ oder IVA bei Schwangeren vor. 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. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. 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.

<b>Tabelle 4: Nebenwirkungen</b>		
<b>MedDRA Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Infektion der oberen Atemwege*, Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Rhinitis*, Influenza*	Häufig
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hypoglykämie*	Häufig
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Depressionen	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerz*, Schwindelgefühl*	Sehr häufig
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Ohrenschmerzen, Beschwerden im Ohr, Tinnitus, Trommelfellhyperämie, Gleichgewichtsstörungen (vestibuläre Störungen)	Häufig
	Verstopfte Ohren	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase*	Sehr häufig
	Rhinorrhoe*, verstopfte Nasennebenhöhlen, Rachenrötung, anormale Atmung*	Häufig
	Giemen*	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhoe*, Bauchschmerzen*	Sehr häufig
	Übelkeit, Oberbauchschmerzen*, Blähungen*	Häufig
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Transaminasenanstiege	Sehr häufig
	Alaninaminotransferase erhöht*	Sehr häufig
	Aspartataminotransferase erhöht*	Sehr häufig
	Leberschädigung <sup>†</sup>	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Anstieg des Gesamtbilirubins <sup>†</sup>	Nicht bekannt
	Hautausschlag*	Sehr häufig
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Akne*, Pruritus*	Häufig
	Raumforderung in der Brust	Häufig
	Brustentzündung, Gynäkomastie, Affektion der Brustwarzen, Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich

<b>Tabelle 4: Nebenwirkungen</b>		
<b>MedDRA Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>
<b>Untersuchungen</b>	Bakterien im Sputum	Sehr häufig
	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.  † Leberschädigung (Anstiege von ALT und AST sowie Gesamtbilirubin) wurde anhand von Daten nach der Markteinführung für IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA berichtet. Dies schloss auch Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation bei einem Patienten mit bereits vorliegender Leberzirrhose und portaler Hypertonie ein. 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, placebokontrollierte 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 Patienten im Alter ab 6 Jahren, die aus der Studie 445-106 übernommen wurden, wobei die Teil-A-Analyse (96 Wochen) an 64 Patienten durchgeführt wurde.
- Eine 24-wöchige offene Studie (Studie 445-111) an 75 Patienten im Alter von 2 bis unter 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*

In Studie 445-102 betrug die Inzidenz von Hautausschlägen (z. B. Hautausschlag, juckender Hautausschlag) 10,9 % bei den mit IVA/TEZ/ELX und 6,5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Hautausschläge waren generell leicht bis mittelschwer. 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).

##### *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. Keine der mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten brachen die Behandlung wegen eines Kreatinphosphokinaseanstiegs ab.

#### *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 102, 103, 104, 106 und 111 wurden bei 228 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 x ULN 0,0 %, 1,5 % bzw. 10,6 %. Von den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten hatte keiner einen Transaminasenanstieg > 3 x ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 x 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 x ULN 1,3 %, 2,7 % bzw. 8,0 %. Von den mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten hatte keiner einen Transaminasenanstieg > 3 x ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 x ULN assoziiert war, und kein Patient brach die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen ab (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Hautausschlag*

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.

#### 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 (ppFEV<sub>1</sub>) 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 F508del-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 F508del-CFTR an der Zelloberfläche, was zu einer erhöhten CFTR-Aktivität führt, die anhand des CFTR-vermittelten Chloridionentransports messbar ist. Im Hinblick auf die Nicht-F508del-CFTR-Varianten auf dem zweiten Allel ist nicht klar, ob und in welchem Umfang die Kombination von ELX, TEZ und IVA auch die Menge dieser mutierten CFTR-Varianten auf der Zelloberfläche erhöht und ihre Kanalöffnungswahrscheinlichkeit (oder Gating-Aktivität) verstärkt.

#### 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).

### 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. Es wurden nicht alle heterozygoten *F508del*-Mutationen mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA klinisch untersucht.

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 ( $\leq 3$  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 ppFEV<sub>1</sub> zwischen 40 und 90 %. Der mittlere ppFEV<sub>1</sub>-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 ppFEV<sub>1</sub>-Wert zwischen 40 % und 90 %. Der mittlere ppFEV<sub>1</sub>-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 ppFEV<sub>1</sub>-Wert zwischen 40 % und 90 %. Das mittlere ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub>-Wert von ≥40 % und wogen ≥15 kg. Der mittlere ppFEV<sub>1</sub>-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 ppFEV<sub>1</sub>-Wert ≥70 % [mittlerer ppFEV<sub>1</sub>-Wert bei Baseline 89,3 % (Bereich: 44,6 %; 121,8 %)], LC<sub>1,5</sub> ≥7,5 [mittlerer LC<sub>1,5</sub> 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.

Die Patienten in den Studien 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 und 445-111 setzten ihre CF-Therapien fort, während etwaige frühere CFTR-Modulator-Therapien, 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 ≥3 x ULN oder



Gesamtbilirubin  $\geq 2$  x ULN), waren ausgeschlossen. In der Studie 445-111 wurden auch Patienten mit ALT- oder AST-Werten  $\geq 2$  x 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 und 445-111 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 ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> von 14,3 Prozentpunkten (95 % KI: 12,7; 15,8;  $p < 0,0001$ ) (siehe Tabelle 5). Die mittlere Verbesserung des ppFEV<sub>1</sub> wurde bei der ersten Messung an Tag 15 festgestellt und hielt über den gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraum an. Verbesserungen des ppFEV<sub>1</sub> wurden unabhängig von Alter, Baseline-ppFEV<sub>1</sub>, Geschlecht und geographischer Region beobachtet.

Insgesamt 18 Patienten, die IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA erhielten, hatten zu Studienbeginn ein ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$  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 ppFEV<sub>1</sub> 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 5 zu entnehmen.

<b>Tabelle 5: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-102)</b>			
<b>Analyse</b>	<b>Statistik</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 200</b>
<b>Primäre Wirksamkeitsanalysen</b>			
ppFEV <sub>1</sub> -Wert bei Baseline	Mittelwert (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolute Veränderung des ppFEV <sub>1</sub> von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI)		14,3 (12,7; 15,8)
	$p$ -Wert	NA	$p < 0,0001$
	Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	-0,4 (0,5)	13,9 (0,6)
<b>Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen</b>			
Absolute Veränderung des ppFEV <sub>1</sub> von Baseline bis Woche 4 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI)	NA	13,7 (12,0; 15,3)
	$p$ -Wert	NA	$p < 0,0001$
	Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	-0,2 (0,6)	13,5 (0,6)
Anzahl der Lungenexazerbationen von Baseline bis einschließlich Woche 24*	Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Jahr <sup>†</sup> )	113 (0,98)	41 (0,37)
	Rate Ratio (95 % KI)	NA	0,37 (0,25; 0,55)
	$p$ -Wert	NA	$p < 0,0001$
Schweißchloridkonzentration bei Baseline (mmol/l)	Mittelwert (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 24 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI)	NA	-41,8
	$p$ -Wert	NA	(-44,4; -39,3)
	Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	-0,4 (0,9)	$p < 0,0001$ -42,2 (0,9)

<b>Tabelle 5: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-102)</b>			
<b>Analyse</b>	<b>Statistik</b>	<b>Placebo N = 203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 200</b>
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 <sup>2</sup> )	Mittelwert (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolute Veränderung des BMI von Baseline bis Woche 24 (kg/m <sup>2</sup> )	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)
ppFEV <sub>1</sub> : 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: Körpermassenindex. * Eine Lungenexazerbation 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. † Die geschätzte Ereignisrate pro Jahr wurde auf der Grundlage von 48 Wochen pro Jahr berechnet.			

### Studie 445-103

In Studie 445-103 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> von 10,0 Prozentpunkten (95 % KI: 7,4; 12,6; *p* < 0,0001) im Vergleich zu TEZ/IVA in Kombination mit IVA (siehe Tabelle 6). Verbesserungen des ppFEV<sub>1</sub> wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, ppFEV<sub>1</sub>-Ausgangswert und geographischer Region beobachtet.

Tabelle 6 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 ppFEV<sub>1</sub> um 7,8 Prozentpunkte (95 %-KI: 4,8; 10,8) bzw. um 13,2 Prozentpunkte (95 %-KI: 8,5; 17,9) beobachtet.

<b>Tabelle 6: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-103)</b>			
<b>Analyse*</b>	<b>Statistik</b>	<b>TEZ/IVA in Kombination mit IVA N = 52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 55</b>
<b>Primäre Wirksamkeitsanalysen</b>			
ppFEV <sub>1</sub> bei Baseline	Mittelwert (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolute Veränderung des ppFEV <sub>1</sub> 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)
<b>Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen</b>			
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 <sub>1</sub> : 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 ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> von 3,7 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert (95 % KI: 2,8; 4,6; *p* < 0,0001) (siehe Tabelle 7). Die Gesamtverbesserungen des ppFEV<sub>1</sub> wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, ppFEV<sub>1</sub>-Ausgangswert, geographischer Region und Genotyp-Gruppen (F/Gating oder F/RF) beobachtet.

Siehe Tabelle 7 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 ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> 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.

<b>Tabelle 7: Primäre und sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-104)</b>			
<b>Analyse*</b>	<b>Statistik</b>	<b>Kontrollgruppe# N = 126</b>	<b>IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA N = 132</b>
<b>Primäre Wirksamkeitsanalyse</b>			
Ausgangswert ppFEV <sub>1</sub>	Mittelwert (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolute Veränderung des ppFEV <sub>1</sub> 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
<b>Wichtigste und andere sekundäre Wirksamkeitsanalysen</b>			
Absolute Veränderung des ppFEV <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> : 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 8 zusammengefasst.

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

**Tabelle 8: 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 <sup>†</sup> (Punkte)	n <b>LS-Mittelwert</b> 95 % KI	148 <b>15,3</b> (12,3; 18,3)	147 <b>18,3</b> (15,3; 21,3)	33 <b>14,8</b> (9,7; 20,0)	42 <b>17,6</b> (12,8; 22,4)

ppFEV1 = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; BMI = Körpermassenindex; CFQ-R= Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose); LS-Mittelwert = Mittelwert nach der Methode der kleinsten Quadrate; KI = Konfidenzintervall.

\* Ausgangswert = Ausgangswert der Hauptstudie

<sup>†</sup> 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).

## 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 9 fasst die wichtigsten sekundären Ergebnisse zur Wirksamkeit zusammen.

<b>Tabelle 9: Sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (N = 66) (Studie 445-106)</b>			
<b>Analyse</b>	<b>Ausgangs-Mittelwert (SD)</b>	<b>Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 12 Veränderung innerhalb der Gruppe (95 %-KI)</b>	<b>Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 24 Veränderung innerhalb der Gruppe (95 %-KI)</b>
ppFEV <sub>1</sub> (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) <sup>†</sup>	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) <sup>‡</sup>
Z-Score für das Gewicht nach Alter	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) <sup>†</sup>	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) <sup>‡</sup>
Z-Score für die Körpergröße nach Alter	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) <sup>†</sup>	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) <sup>‡</sup>
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen <sup>††</sup>	NA	NA	n = 66 4 (0,12) <sup>§</sup>
LCI <sub>2,5</sub>	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<sub>1</sub>: 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, Körpermasse-Index; NA: nicht zutreffend; LCI: Lung Clearance Index.

\* 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.

<sup>†</sup> Beurteilung in Woche 12.

<sup>‡</sup> Beurteilung in Woche 24.

<sup>††</sup> Eine pulmonale Exazerbation war definiert als eine Veränderung der antibiotischen Therapie (i.v., inhalativ oder oral) aufgrund von mindestens 4 von 12 im Voraus festgelegten sinopulmonalen Zeichen/Symptomen.

<sup>§</sup> 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 Analyse von Teil A wurde nach 96 Wochen bei 64 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Jahren und älter durchgeführt. Über 96 zusätzliche Behandlungswochen zeigten sich anhaltende Verbesserungen bei ppFEV<sub>1</sub>, SwCl, CFQ-R-RD-Score und LCI<sub>2,5</sub>, 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<sub>2,5</sub>) 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<sub>2,5</sub> 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<sub>2,5</sub> vom Ausgangswert bis einschließlich Woche 24. Tabelle 10 fasst die sekundären Wirksamkeitsergebnisse zusammen.

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 <sub>2,5</sub> 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.	

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 11 gezeigt.

Dosis	Wirkstoff	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-24h,ss</sub> oder AUC <sub>0-12h,ss</sub> (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 <sub>max</sub> : gemessene Höchstkonzentration; AUC <sub>ss</sub> : Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State.* AUC <sub>0-24h</sub> für ELX und TEZ und AUC <sub>0-12h</sub> 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-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 betragen 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  $^{14}\text{C}$ -ELX allein wurde der größte Teil von ELX (87,3 %) in den Fäzes überwiegend in Form von Metaboliten ausgeschieden.

Nach oraler Gabe von  $^{14}\text{C}$ -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 Gesamtwiederverfindung von 86 % bis zu 26 Tage nach Gabe der Dosis.

Nach oraler Gabe von  $^{14}\text{C}$ -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 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 12 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.

<b>Tabelle 12. Mittlere (SD) im Steady State beobachtete Bioverfügbarkeit von ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ und IVA nach Altersgruppe und angewandeter Dosis</b>						
<b>Alters- /Gewichts- gruppe</b>	<b>Dosis</b>	<b>ELX AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M23-ELX AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>TEZ AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M1-TEZ AUC<sub>0-24h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>IVA AUC<sub>0-12h,ss</sub> (µg·h/ml)</b>
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)	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 <sub>ss</sub> : 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  $\geq 25$  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 F2, Northwood Court, Santry,  
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.

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://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
<p><b>Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]:</b>                      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 Kaftrio 2 bis einschließlich 5 Jahre alt sind, mit der Krankheitsprogression bei einer mitgeführten merkmalsgleichen Kohorte von Kindern mit CF, die keine Behandlung mit Kaftrio erhalten haben, und zusätzlich mit einer longitudinalen historischen Kohorte nach einem vereinbarten Protokoll vergleicht, und die Ergebnisse dieser Studie vorlegen.</p>	<p>Einreichung des vollständigen Protokolls bis Juni 2024</p> <p>Abschluss der Rekrutierung bis Dez. 2024</p> <p>Abschlussbericht fällig am 31. Dez. 2029</p>

**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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 37,5/25/50 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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 F2, Northwood Court, Santry,  
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 75/50/100 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 F2, Northwood Court, Santry,  
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

Kafrio 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; diese Mischung ist vollständig zu verzehren.

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 F2, Northwood Court, Santry,  
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**

Kafrio 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

Kafrio 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; diese Mischung ist vollständig zu verzehren.

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 F2, Northwood Court, Santry,  
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**

Kafrio 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

Kafrio 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; diese Mischung ist vollständig zu verzehren.

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 F2, Northwood Court, Santry,  
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**

Kafrio 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

Kafrio 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; diese Mischung ist vollständig zu verzehren.

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 F2, Northwood Court, Santry,  
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**

Kafrio 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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**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 F508del-Mutation** im *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)-Gen vorgesehen. Kaftrio 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.
- 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 und –verhalten) 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.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Nierenprobleme haben** oder in der Vergangenheit hatten.
- **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 Glimperid, 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 Kaftrio zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Verzichten Sie während der Behandlung auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, da sie die Nebenwirkungen von Kaftrio verstärken können, indem sie die Menge von Kaftrio 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 Arzneimittel 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 gehen in die Muttermilch über. 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**

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

### **Kaftrio enthält Natrium**

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

## **3. Wie ist Kaftrio 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.

Kaftrio 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 Kaftrio- 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 Kaftrio Lebensmittel und Getränke, die Grapefruit enthalten. Siehe *Einnahme von Kaftrio 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 Kaftrio abzubrechen. Siehe auch *Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen* in Abschnitt 2.

**Wenn Sie eine größere Menge von Kaftrio 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 Kaftrio 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 Kaftrio **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 bereits bestehender schwerer Lebererkrankung wurde über **Leberschädigung und eine Verschlechterung der Leberfunktion** berichtet. Die Verschlechterung der Leberfunktion kann schwerwiegend sein und möglicherweise eine Lebertransplantation erfordern.

Erhöhte Leberenzymwerte im Blut sind bei Patienten mit CF 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.

**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 Frauen als bei Männern auf)

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

##### **Sonstige Nebenwirkungen, die bei Kaftrio beobachtet wurden:**

##### **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)

- Leberschädigung
- Erhöhte Bilirubinwerte (bei Blutuntersuchungen zur Leberfunktion)

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Jugendlichen**

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

### **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 H<sub>2</sub>O (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 F2, Northwood Court, Santry,  
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



Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Рuh:

+353 (0) 1 761 7299

**España**

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.

Tel: + 34 91 7892800

**Ελλάδα**

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη

Εταιρία

Τηλ: +30 (211) 2120535

**Italia**

Vertex Pharmaceuticals

(Italy) S.r.l.

Tel: +39 0697794000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

#### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**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 *F508del*-Mutation** im *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)-Gen vorgesehen. Kaftrio 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.
- 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 und –verhalten) 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.
- **Sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes, wenn Ihr Kind Nierenprobleme hat** oder in der Vergangenheit hatte.
- **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/angewendet, 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/angewendet. Wenn Ihr Kind eines dieser Arzneimittel einnimmt/angewendet, 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 Glimperid, 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 Kaftrio zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

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

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Kaftrio 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.

### **Kaftrio-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 Kaftrio 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.

Kaftrio wird in der Regel zusammen mit Ivacaftor eingenommen.

### **Empfohlene Dosis für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren**

<b>Alter</b>	<b>Körpergewicht</b>	<b>Morgendosis</b>	<b>Abenddosis</b>
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 Abenddosis im Abstand von etwa 12 Stunden.

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).
  - 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 Kaftrio an Ihr Kind abbrechen**

Geben Sie Ihrem Kind Kaftrio 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 bereits bestehender schwerer Lebererkrankung wurde über **Leberschädigung und eine Verschlechterung der Leberfunktion** berichtet. Die Verschlechterung der Leberfunktion kann schwerwiegend sein und möglicherweise eine Lebertransplantation erfordern.

Erhöhte Leberenzymwerte im Blut sind bei Patienten mit CF 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.

**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 Frauen als bei Männern auf)

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

##### **Sonstige Nebenwirkungen, die bei Kaftrio beobachtet wurden:**

##### **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)

- Leberschädigung
- Erhöhte Bilirubinwerte (bei Blutuntersuchungen zur Leberfunktion)

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Jugendlichen**

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

### **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, gesüßtes, nicht-aromatisiertes Granulat in einem versiegelten Beutel.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Granulat ist ein weißes bis cremefarbenes, gesüßtes, nicht-aromatisiertes 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 F2, Northwood Court, Santry,  
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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/Τη/Σίμι/Τηλ/Пuh:  
+353 (0) 1 761 7299

#### **España**

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.  
Tel: + 34 91 7892800



**Ελλάδα**

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη  
Εταιρία  
Τηλ: +30 (211) 2120535

**Italia**

Vertex Pharmaceuticals  
(Italy) S.r.l.  
Tel: +39 0697794000

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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

## **Anhang IV**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der PRAC ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Auf seiner Vollversammlung im November hat der PRAC empfohlen, in den PSUSA-Verfahren den Abschnitt zum Stillen für Ivacaftor als Einzelwirkstoff und Ivacaftor/Tezacaftor in Kombination zwecks Berücksichtigung der verfügbaren Daten zu aktualisieren. Da Kaftrio die obigen Wirkstoffe enthält, gilt die Aktualisierung auch für die Dreifachkombinationen.

Nach Prüfung der PRAC-Empfehlung stimmt der CHMP den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC und den Gründen für die Empfehlung zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ibrutinib der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.