

▼ 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 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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)

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 wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation 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, muss das Vorliegen von zwei *F508del*-Mutationen oder das Vorliegen einer *F508del*-Mutation und einer Minimalfunktionsmutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis sind zwei Tabletten (mit jeweils 75 mg Ivacaftor /50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die versäumte Dosis baldmöglichst einnehmen und die Einnahme nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen.

Wenn mehr als 6 Stunden vergangen sind seit:

- der versäumten Morgendosis, soll der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Abenddosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis soll zur üblichen Zeit eingenommen werden.

- der versäumten Abenddosis, soll der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis soll zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Die Morgen- und die Abenddosis dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden.

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 1 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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 2).

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 sollen nicht mit Kaftrio behandelt werden.

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Tabelle 2) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Er-

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

Mäßige CYP3A-Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4*
Morgendosis	Zwei Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor-Tabletten	Eine Ivacaftor-Tablette	Zwei Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor-Tabletten	Eine Ivacaftor-Tablette
Abend-dosis[^]	Keine Dosis			

* Fortsetzung der Einnahme von zwei Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten und einer Ivacaftor-Tablette an alternierenden Tagen.

[^] Die Abenddosis mit der Ivacaftor-Tablette soll nicht eingenommen werden.

Starke CYP3A-Inhibitoren				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4#
Morgendosis	Zwei Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor-Tabletten	Keine Dosis	Keine Dosis	Zwei Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor-Tabletten
Abend-dosis[^]	Keine Dosis			

Fortsetzung der Einnahme von zwei Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen.

[^] Die Abenddosis mit der Ivacaftor-Tablette soll nicht eingenommen werden.

Tabelle 2: Anwendungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)*	Stark eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse C)
Morgens	Keine Dosisanpassung (zwei Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten)	Anwendung nicht empfohlen* Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor-Tabletten und einer Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor-Tablette an alternierenden Tagen	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.
Abends	Keine Dosisanpassung (eine Ivacaftor-Tablette)	Keine Ivacaftor-Tablette	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden

* Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von Kaftrio nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein eindeutiger medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.

fahrungen 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 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

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.

Die Kaftrio-Tabletten sind 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

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet und wurden auch bei manchen Patienten festgestellt, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) in Kombination mit Ivacaftor behandelt wurden. Daher werden bei allen Patienten Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT und AST) vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen in Erwägung zu ziehen. Bei ALT oder AST-Werten $> 5 \times$ Obergrenze des Normalbereichs (ULN, *upper limit of normal*) oder ALT oder AST-Werten $> 3 \times$ ULN und Bilirubin $> 2 \times$ 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 Abschnitt 4.8).

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 2).

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

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 Abschnitt 5.2).

Patienten nach Organtransplantation

IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor 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 Ivacaftor 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 Ivacaftor 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 Ivacaftor waren keine Patienten über 59 Jahre eingeschlossen. Die Dosisempfehlungen beruhen auf dem pharmakokinetischen Profil und den Erkenntnissen aus klinischen Studien mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor und Ivacaftor-Monotherapie.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor deutlich vermindert und es wird eine Abnahme der Bioverfügbarkeit von Elexacaftor und Tezacaftor erwartet, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust bei IVA/TEZ/ELX und Ivacaftor 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 Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor erhöht. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und Ivacaftor muss angepasst werden, wenn sie gleichzeitig mit starken oder mäßigen

CYP3A-Induktoren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Katarakte

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor 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 Ivacaftor zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3).

Natriumgehalt

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 Elexacaftor, Tezacaftor und/oder Ivacaftor

CYP3A-Induktoren

Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor sind Substrate von CYP3A (Ivacaftor ist ein sensibles 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 Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer deutlichen Abnahme der Fläche unter der Kurve (AUC) von Ivacaftor um 89%. Demnach ist auch zu erwarten, dass die Bioverfügbarkeit von Elexacaftor und Tezacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren ebenfalls herabgesetzt sein wird; die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wird daher nicht empfohlen.

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 Elexacaftor um das 2,8-Fache und die AUC von Tezacaftor um das 4,0- bis 4,5-Fache. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol und Ketoconazol erhöhte sich die AUC von Ivacaftor um das 15,6-Fache bzw. das 8,5-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und Ivacaftor sollte reduziert werden, wenn diese gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Tabelle 1 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 Elexacaftor und Tezacaftor um das etwa 1,9-Fache bis 2,3-Fache erhöhen könnte. Die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol erhöhte die Ivacaftor-AUC um das 2,9-Fache. Die Dosis von IVA/TEZ/ELX und von Ivacaftor ist zu reduzieren, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 1 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 Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor erhöhen. Während der Behandlung mit IVA/TEZ/ELX und Ivacaftor ist auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Elexacaftor 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 Elexacaftor durch die gleichzeitige Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren maßgeblich beeinflusst wird.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Tezacaftor ein Substrat für den Aufnahme-Transporter OATP1B1 (*Organo-Anion-Transporter B1*) und die Efflux-Transporter P-gp und BCRP ist. Tezacaftor ist kein Substrat von OATP1B3. Es ist aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem Tezacaftor 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 Tezacaftor-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 Ivacaftor kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 oder P-gp ist. Ivacaftor 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 Ivacaftor und M1-IVA verändert, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von M6-IVA voraussichtlich nicht klinisch relevant sind.

Arzneimittel, die von Elexacaftor, Tezacaftor und/oder Ivacaftor beeinflusst werden

CYP2C9-Substrate

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

Wechselwirkungspotenzial mit Transportern

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor 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 Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von IVA/TEZ/ELX und Ivacaftor 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.

Elexacaftor und M23-ELX hemmen die Aufnahme durch OATP1B1 und OATP1B3 *in vitro*. Tezacaftor/Ivacaftor erhöhten die AUC von Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, um das 1,2-Fache. Bei Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, wie z. B. Statine, Glibenclamid/Glyburid, Nateglinid und Repaglinid, kann die gleichzeitige Anwendung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor 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 Elexacaftor und M23-ELX.

Elexacaftor und Ivacaftor sind BCRP-Inhibitoren. Die gleichzeitige Anwendung von IVA/TEZ/ELX und Ivacaftor 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 Ivacaftor wurden zusammen mit Ethinylestradiol/Lvonorgestrel untersucht und hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Es ist nicht zu erwarten, dass IVA/TEZ/ELX und Ivacaftor 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 Elexacaftor, Tezacaftor oder Ivacaftor 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

Es ist nicht bekannt, ob Elexacaftor, Tezacaftor, Ivacaftor oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor in die Milch von lactierenden weiblichen Ratten ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 5.3). 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 Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor auf die Fertilität beim Menschen vor. Bei klinisch relevanten Expositionen hatte Tezacaftor keinen Einfluss auf die Fertilität und Fortpflanzungsleistungsindizes von männlichen und weiblichen Ratten. Elexacaftor und Ivacaftor 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 Ivacaftor 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 Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor und unter Ivacaftor-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 Ivacaftor erhielten, waren Kopf-

schmerz (17,3%), Diarrhoe (12,9%) und Infektion der oberen Atemwege (11,9%).

Die schwerwiegende Nebenwirkung Hautausschlag wurde von 3 Patienten (1,5%) berichtet, die mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor behandelt wurden, verglichen mit 1 Patienten (0,5%) unter Placebo.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt Nebenwirkungen, die unter IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor, unter Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor und unter Ivacaftor-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).

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

- Eine 4-wöchige, randomisierte, doppelblinde, verumkontrollierte Studie an 107 Patienten (Studie 445-103).
- Eine 96 wöchige, offene Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit (Studie 445-105) für Patienten, die aus Studie 445-102 und 445-103 übernommen wurden, mit einer Zwischenanalyse, die an 510 Patienten durchgeführt wurde, von denen 271 Patienten ≥ 48 Wochen lang eine Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor erhielten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Transaminasenanstiege

In Studie 445-102 betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von $> 8, > 5$ oder $> 3 \times$ 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. Bei keinem der mit IVA/TEZ/ELX behandelten Patienten kam es zu einem Absetzen der Behandlung aufgrund von Transaminasenanstiegen (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).

Tabelle 3: Nebenwirkungen		
MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege*, Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Rhinitis*, Influenza*	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie*	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz*, Schwindelgefühl*	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenscherzen, Beschwerden im Ohr, Tinnitus, Trommelfellhyperämie, Gleichgewichtsstörungen (vestibuläre Störungen)	Häufig
	Verstopfte Ohren	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Oropharyngeale Schmerzen, verstopfte Nase*	Sehr häufig
	Rhinorrhoe*, verstopfte Nasennebenhöhlen, Rachenrötung, abnormale Atmung*	Häufig
	Giemen*	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe*, Bauchschmerzen*	Sehr häufig
	Übelkeit, Oberbauchschmerzen*, Blähungen*	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstiege	Sehr häufig
	Alaninaminotransferase erhöht*, Aspartataminotransferase erhöht*	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag*	Sehr häufig
	Akne*, Pruritus*	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Raumforderung in der Brust	Häufig
	Brustentzündung, Gynäkomastie, Affektion der Brustwarzen, Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich
	Bakterien im Sputum	Sehr häufig
Untersuchungen	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*	Häufig
	Erhöhter Blutdruck*	Gelegentlich

* Nebenwirkungen, die während klinischer Studien mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor beobachtet wurden.

Kreatinphosphokinaseanstieg

In Studie 445-102 betrug die Inzidenz von maximalen Kreatinphosphokinasenpegeln $> 5 \times$ 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 Ivacaftor wurden bei 72 Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren ausgewertet. Das Sicherheitsprofil von Jugendlichen deckt sich im Allgemeinen mit dem von erwachsenen Patienten.

Andere besondere Patientengruppen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden

Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz

EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel	Postfach 97 B-1000 Brussel Madou
--	--

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél.: (+ 33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax: (+ 33) 3 83 65 61 33
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

oder

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi – Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél.: (+ 352) 2478 5592
Fax: (+ 352) 2479 5615
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link zum Formular: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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

Elexacaftor und Tezacaftor 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. Ivacaftor verstärkt die CFTR-Kanal-Öffnungswahrscheinlichkeit (oder Gating-Aktivität) des CFTR-Proteins auf der Zelloberfläche.

Die kombinierte Wirkung von Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor 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 MF-CFTR-Variante (MF, *Minimalfunktion*) ist nicht klar, ob und in welchem Umfang die Kombination von Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor auch die Menge der mutierten MF-CFTR-Variante 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 CFTR-Protein führt, das *in vitro* nicht auf Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor anspricht) wurde eine Verringerung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert in Woche 4 beobachtet und über den 24-wöchigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten. Der Behandlungsunterschied zwischen IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor und 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 zwischen IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor für die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert in Woche 4 $-45,1$ mmol/l (95 % KI: $-50,1$; $-40,1$; $p < 0,0001$).

Kardiovaskuläre Wirkungen

Wirkung auf das QT-Intervall

Bei Dosen bis zum Zweifachen der empfohlenen Höchstdosis von Elexacaftor und dem Dreifachen der empfohlenen Höchstdosis von Tezacaftor und Ivacaftor 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 Ivacaftor bei CF-Patienten wurde in zwei Phase-3-Studien nachgewiesen. Bei Studie 445-102 handelte es sich um eine Studie mit Patienten, die eine

F508del-Mutation und eine zweite Minimalfunktions (MF)-Mutation aufwiesen. Eine MF-Mutation ist definiert als eine Mutation, die entweder dazu führt, dass kein CFTR-Protein gebildet wird (z. B. Klasse I) oder ein CFTR-Protein, das für den Chloridtransport nicht funktionsfähig ist und wahrscheinlich nicht auf andere CFTR-Modulatoren (TEZ, IVA oder TEZ/IVA) anspricht. Studie 445-103 war eine Studie mit Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation waren. Es wurden nicht alle CF-Genotypen mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor klinisch untersucht. Es liegen ausschließlich klinische Daten für die F/F- und F/MF-Genotypen vor.

Bei Studie 445-102 handelte es sich um eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 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 Klasse-I-Mutationen aufweisen, die voraussichtlich zu keiner Bildung von CFTR-Protein führen (einschließlich Nonsense-Mutationen, kanonische Spleißmutationen sowie kleiner (≤ 3 Nukleotide) und nicht-kleiner (> 3 Nukleotide) Insertions-/Deletions-Frameshift-Mutationen) oder Missense-Mutationen, die zu einem CFTR-Protein führen, das kein Chlorid transportiert und *in vitro* nicht auf Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor anspricht. Die häufigsten Allele mit Minimalfunktion, die in der Studie untersucht wurden, waren G542X, W1282X, R553X und R1162X; 621+1G \rightarrow T, 1717-1G \rightarrow A und 1898+1G \rightarrow A; 3659delC und 394delIT; CFTRdele2,3 sowie N1303K, I507del, G85E, R347P und R560T. Nicht alle Genotypen wurden in der Studie untersucht.

Insgesamt 403 Patienten ab 12 Jahren (mittleres Alter 26,2 Jahre) wurden randomisiert einer Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor oder Placebo zugewiesen. Die Patienten hatten beim Screening ein ppFEV₁ zwischen 40 und 90 %. Der mittlere ppFEV₁-Ausgangswert betrug 61,4 % (Bereich: 32,3 %; 97,1 %).

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

Die Patienten in Studie 445-102 und 445-103 setzten ihre CF-Therapien (z. B. Bronchodilatoren, inhalierte Antibiotika, Dornase-alpha und hypertone Natriumchloridlösung) fort, während etwaige frühere CFTR-Modulator-Therapien abgesetzt wurden. Die Patienten hatten eine bestätigte CF-Diagnose.

Patienten mit einer Lungeninfektion mit Mikroorganismen, die mit einer rascheren Abnahme der Lungenfunktion assoziiert sind, wie unter anderem *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* oder *Mycobacterium abscessus*, oder die beim Screening einen abnormalen Leberfunktionstest aufwiesen (ALT, AST, ALP oder GGT $\geq 3 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN), waren ausgeschlossen. Patienten der Studien 445-102 und 445-103 konnten in eine 96-wöchige offene Verlängerungsstudie übernommen werden.

Studie 445-102

In Studie 445-102 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ von Baseline bis Woche 24. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor führte im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ppFEV₁ von 14,3 Prozentpunkten (95 % KI: 12,7; 15,8; $p < 0,0001$) (Tabelle 4). Die mittlere Verbesserung des ppFEV₁ wurde bei der ersten Messung an Tag 15 festgestellt und hielt über den gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraum an. Verbesserungen des ppFEV₁ wurden unabhängig von Alter, Baseline-ppFEV₁, Geschlecht und geographischer Region beobachtet.

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

Eine Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Studie 445-103

In Studie 445-103 war der primäre Endpunkt die mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁ gegenüber Baseline in Woche 4 der doppelblinden Behandlungsphase. Die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor führte zu einer statistisch signifikanten Besserung des ppFEV₁ von 10,0 Prozentpunkten (95 % KI: 7,4; 12,6; $p < 0,0001$) im Vergleich zum Tezacaftor/Ivacaftor- und Ivacaftor-Behandlungsregime (Tezacaftor/Ivacaftor) (Tabelle 5). Verbesserungen des ppFEV₁ wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, ppFEV₁-Ausgangswert und geographischer Region beobachtet.

Tabelle 5 enthält eine Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Ergebnisse in der gesamten Studienpopulation.

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

Studie 445-105

Eine noch laufende 96-wöchige offene Verlängerungsstudie zur Bewertung der Sicher-

Tabelle 4: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-102)

Analyse	Statistik	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor N = 200
Primäre Wirksamkeitsanalysen			
ppFEV ₁ -Wert bei Baseline (Prozentpunkte)	Mittelwert (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) p-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) $p < 0,0001$ 13,9 (0,6)
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis Woche 4 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) p-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) $p < 0,0001$ 13,5 (0,6)
Anzahl der Lungenexazerbationen von Baseline bis einschließlich Woche 24†	Anzahl der Ereignisse (Ereignisrate pro Jahr ^{††}) Rate Ratio (95 % KI) p-Wert	113 (0,98) NA NA	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) $p < 0,0001$
Schweißchloridkonzentration bei Baseline (mmol/l)	Mittelwert (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis einschließlich Woche 24 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) p-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) $p < 0,0001$ -42,2 (0,9)
Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 4 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) p-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) $p < 0,0001$ -41,2 (1,0)
Baseline-CF-Fragebogen, überarbeitet (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) p-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) $p < 0,0001$ 17,5 (1,0)
Absolute Veränderung des CFQ-R-Scores für die respiratorische Domäne von Baseline bis Woche 4 (Punkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) p-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) $p < 0,0001$ 18,1 (1,1)
Ausgangswert des BMI (kg/m ²)	Mittelwert (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Absolute Veränderung des BMI von Baseline bis Woche 24 (kg/m ²)	Behandlungsunterschied (95 % KI) p-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) $p < 0,0001$ 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; NA: nicht anwendbar; 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.			

heit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor wird derzeit an Patienten durchgeführt, die aus Studie 445-102 und Studie 445-103 übernommen wurden. In dieser offenen Verlängerungsstudie erhielten alle Patienten IVA/TEZ/ELX. Bei Patienten, die aus Studie 445-102 (N = 400) und Studie 445-103 (N = 107) übernommen wurden, wurde nach Abschluss des Besuchstermins in Woche 24 von Studie 445-105 eine Zwischenanalyse durchgeführt.

Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation waren und in Studie 445-103 IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor erhalten hatten und die gleiche Behandlung in Studie 445-105 fortsetzten, zeigten anhaltende Verbesserungen des ppFEV₁, des Scores für die respiratorische Domäne des CFQ-R und der Schweißchloridkonzentration bis einschließlich Woche 28 der kumulativen Behandlung (d. h. bis Woche 24 von Studie 445-105). Die Ergebnisse der annualisierten Lungenexazerbationsrate bis einschließlich Woche 28 der kumulativen Behandlung (d. h. bis einschließlich Woche 24 von Studie 445-105) und des BMI- und BMI-z-Scores nach 28 Wochen kumulativer Behandlung (in Woche 24 von Studie 445-105) stimmten mit denen überein, die bei Patienten mit den in Studie 445-102 untersuchten Genotypen festgestellt wurden.

Kinder und Jugendliche

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

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Elexacaftor bei oraler Anwendung nach Nahrungsaufnahme liegt bei etwa 80 %. Elexacaftor 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 Tezacaftor und Ivacaftor etwa

Tabelle 5: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 445-103)

Analyse*	Statistik	Tezacaftor/ Ivacaftor [#] N = 52	IVA/TEZ/ELX in Kombination mit Ivacaftor N = 55
Primäre Wirksamkeitsanalysen			
ppFEV ₁ bei Baseline (Prozentpunkte)	Mittelwert (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Durchschnittliche absolute Veränderung des ppFEV ₁ von Baseline bis Woche 4 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied (95 % KI) p-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) p < 0,0001 10,4 (0,9)
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
Schweißchloridkonzentration bei Baseline (mmol/l)	Mittelwert (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Durchschnittliche absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 4 (mmol/l)	Behandlungsunterschied (95 % KI) p-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) p < 0,0001 -43,4 (1,7)
Baseline-CF-Fragebogen, überarbeitet (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) p-Wert Veränderung innerhalb der Gruppe (SE)	NA NA -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) p < 0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; NA: nicht anwendbar; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose.			
* Die Ausgangswerte für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte sind definiert als das Ende der 4-wöchigen Einlaufphase mit Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor.			
# Behandlungsregime mit Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor			

Tabelle 6: Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor im Steady-State bei Patienten mit CF ab 12 Jahren

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

3 Stunden (2 bis 4 Stunden) bzw. 4 (3 bis 6 Stunden) beträgt.

Die Bioverfügbarkeit von Elexacaftor (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 Ivacaftor 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 Tezacaftor hat.

Verteilung

Elexacaftor wird zu > 99 % an Plasmaproteine gebunden und Tezacaftor zu etwa 99 % ebenfalls an Plasmaproteine, in beiden Fällen in erster Linie an Albumin. Ivacaftor 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 Ivacaftor betrug der Mittelwert (±SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen von Elexacaftor 53,7 l (17,7), von Tezacaftor 82,0 l (22,3) und von Ivacaftor 293 l (89,9). Weder Elexacaftor, Tezacaftor noch Ivacaftor gehen bevorzugt in menschliche Erythrozyten über.

Biotransformation

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

ähnliche Wirkstärke wie Elexacaftor und gilt als pharmakologisch aktiv.

Tezacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert, vorwiegend durch CYP3A4/5. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 100 mg ¹⁴C-Tezacaftor an gesunde männliche Probanden traten M1-TEZ, M2-TEZ und M5-TEZ als die 3 im menschlichen Blut vorkommenden Hauptmetaboliten von Tezacaftor auf. M1-TEZ hat eine ähnliche Wirkstärke wie Tezacaftor und gilt als pharmakologisch aktiv. M2-TEZ ist wesentlich weniger pharmakologisch aktiv als Tezacaftor 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 Tezacaftor gebildet.

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

Die Wirkung des heterozygoten CYP3A4*22-Genotyps auf die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor, Ivacaftor und Elexacaftor entspricht der Wirkung der gleichzeitigen Anwendung eines schwachen CYP3A4-Inhibitors, welche klinisch nicht relevant ist. Eine Dosisanpassung von Tezacaftor, Ivacaftor und Elexacaftor 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 Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor 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 Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor nach Anwendung der Fixdosis-Kombinationstabletten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beträgt etwa 24,7 (4,87) Stunden, 60,3 (15,7) Stunden bzw. 13,1 (2,98) Stunden. Die mittlere (SD) effektive Halbwertszeit von Tezacaftor nach Anwendung der Fixdosis-Kombinationstabletten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beträgt 11,9 (3,79) Stunden.

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

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

Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor wurden in vernachlässigbarem Umfang als unveränderte Muttersubstanzen mit dem Urin ausgeschieden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Elexacaftor allein oder in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C, Score 10–15) untersucht. Nach mehrmaliger Anwendung von Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor 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 Elexacaftor, 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 Tezacaftor, 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 Ivacaftor im Vergleich zu gesunden Probanden mit merkmalsgleichen demographischen Daten. Die Auswirkung einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion auf die Gesamtexposition (basierend auf den aufsummierten Werten von Elexacaftor 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.

Tezacaftor und Ivacaftor

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

Ivacaftor

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Elexacaftor allein oder in Kombination mit Tezacaftor und Ivacaftor wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR weniger als 30 ml/min) oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht.

In humanpharmakokinetischen Studien mit Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor wurde eine minimale Elimination von Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor 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 Elexacaftor 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 Tezacaftor allein oder Tezacaftor in Kombination mit Ivacaftor 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 Tezacaftor hatten.

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Parameter von Elexacaftor (244 Männer verglichen mit 174 Frauen), Tezacaftor und Ivacaftor sind bei männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar.

Ethnie

Die Ethnie hatte laut einer populationspharmakokinetischen Analyse keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Elexacaftor 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 Tezacaftor 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 Ivacaftor 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 Ivacaftor wurden keine Patienten über 59 Jahre eingeschlossen und es wurde daher nicht untersucht, ob diese Patienten anders ansprechen als jüngere Erwachsene.

Kinder und Jugendliche

Die in Phase-3-Studien beobachtete Bioverfügbarkeit von Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor, die mit Hilfe der populationspharmakokinetischen Analyse ermittelt wurde, ist in Tabelle 7 nach Altersgruppen zusammengestellt. Die Bioverfügbarkeit von Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor bei Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren ist mit der bei Erwachsenen vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Elexacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen

die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Bewertung des karzinogenen Potentials von Elexacaftor wird derzeit durchgeführt.

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 Elexacaftor und seinem Metaboliten) und bei weiblichen Ratten 25 mg/kg/Tag (das Vierfache der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Elexacaftor und seinem Metaboliten). Bei Ratten korrelieren bei Dosen, die die maximal verträgliche Dosis (MTD) überschreiten, Degeneration und Atrophie der Samenkanälchen mit Oligo-/Aspermie und Zellrückbildungen in den Nebenhoden. In den Hoden von Hunden lag bei Rüden, denen Elexacaftor in einer Dosis von 14 mg/kg/Tag (das 14-Fache der MRHD basierend auf den aufsummierten AUCs von Elexacaftor 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.

Elexacaftor 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 Elexacaftor und seinen Metaboliten [bei Ratten] und der AUC von Elexacaftor [bei Kaninchen]), wobei sich die Entwicklungsbefunde bei einer Dosis von ≥ 25 mg/kg/Tag auf ein niedrigeres durchschnittliches Körpergewicht bei Feten beschränkten.

Bei trächtigen Ratten wurde eine Plazentagängigkeit von Elexacaftor 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 Tezacaftor beobachtet.

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 Ivacaftor und seinen Metaboliten) und bei weiblichen Ratten 100 mg/kg/Tag (das 3-Fache der MRHD auf der Basis der aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten).

In der prä- und postnatalen Studie reduzierte Ivacaftor die Überlebens- und Lakta-

Table 7. Mittlere (SD) Bioverfügbarkeit von Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor nach Altersgruppe

Altersgruppe	Dosis	Elexacaftor AUC _{0-24 h,ss} (µg·h/ml)	Tezacaftor AUC _{0-24 h,ss} (µg·h/ml)	Ivacaftor AUC _{0-12 h,ss} (µg·h/ml)
Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) (N = 72)	Ivacaftor 150 mg alle 12 Std./ Tezacaftor 100 mg 1 × tgl./	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Erwachsene (≥ 18 Jahre) (N = 179)	Elexacaftor 200 mg 1 × tgl.	168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)

SD: Standardabweichung; AUC_{ss}: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Steady-State.

tionsindizes 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 Ivacaftor und seinen Metaboliten bei Erwachsenen in der MRHD. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde eine Plazentagängigkeit von Ivacaftor beobachtet.

Juvenile Tiere

Bei juvenilen Ratten, die vom 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt mit Ivacaftor-Expositionen entsprechend dem 0,21-Fachen der MRHD, basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor 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 Ivacaftor behandelt wurden, bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer Ivacaftor Exposition unterlagen, bei 7 Wochen alten Ratten und auch bei 3,5 bis 5 Monate alten Hundewelpen, die mit Ivacaftor behandelt wurden, nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Kombinationsstudien zur Toxizität nach wiederholter Gabe an Ratten und Hunden, die eine gleichzeitige Anwendung von Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor 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 (E 464)
Hypromelloseacetatsuccinat
Natriumdodecylsulfat (E 487)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Mikrokristalline Cellulose (E 460(i))
Magnesiumstearat (Ph. Eur) [pflanzlich] (E470b)

Filmüberzug

Hypromellose (E 464)
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur) (E 463)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 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(chlorotrifluorethylen)/PVC (Polyvinylchlorid) mit papierbeschichteter Aluminiumfolienabdeckung.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1468/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. August 2020

10. STAND DER INFORMATION

August 2020

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Sonnenstr. 19
80331 München

Tel: +49 89 20 602 9900

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten

VERTEX

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt