1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 13,4 mg Granulat im Beutel
Kalydeco 25 mg Granulat im Beutel
Kalydeco 50 mg Granulat im Beutel
Kalydeco 59,5 mg Granulat im Beutel
Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kalydeco 13,4 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 13,4 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 19,7 mg Lactose-Monohydrat.

Kalydeco 25 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 25 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 36,6 mg Lactose-Monohydrat.

Kalydeco 50 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 50 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 73,2 mg Lactose-Monohydrat.

Kalydeco 59,5 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 59,5 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 87,3 mg Lactose-Monohydrat.

Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel

Jeder Beutel enthält 75 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält 109,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat im Beutel (Granulat).

Weiße bis fast weiße Granula mit einem Durchmesser von etwa 2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco-Granulat wird angewendet:

- als Monotherapie zur Behandlung von Säuglingen ab 1 Monat, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 3 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating (Klasse III) -Mutationen im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen: *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* oder *S549R* (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- in einem Kombinationsregime mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung von zystischer Fibrose (CF) bei Kindern im Alter von 2 bis unter 6 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im *CFTR*-Gen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.1). Die Phase der mit der *R117H*-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.

Kalydeco in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
Es gibt nur wenige Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 6 aufgeführt sind und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) ansprechen könnten. Bei solchen Patienten kann die Anwendung von Ivacaftor (IVA) in Kombination mit IVA/TEZ/ELX in Erwägung gezogen werden, wenn der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt. Dies schließt Patienten mit zwei Klasse-I (Null)-Mutationen (Mutationen, die bekanntermaßen kein CFTR-Protein bilden) aus, da bei diesen Patienten nicht mit einem Ansprechen auf die Modulatortherapie zu rechnen ist (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).

Dosierung

Die Dosierungsempfehlungen sind in ***Tabelle 1*** zusammengestellt.

Die Morgen- und Abenddosis sollte im Abstand von etwa 12 Stunden zu einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis
Wenn seit der versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen und dann die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Patienten, die Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erhalten, ist zu raten, nicht mehr als eine Dosis eines der beiden Arzneimittel gleichzeitig einzunehmen

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren
Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren ist die Ivacaftor-Dosis wie in ***Tabelle 2*** auf Seite 2 beschrieben anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zur Vorsicht wird geraten bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.).

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten ab 6 Monaten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erfor-

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen

Alter	Körpergewicht	Morgendosis	Abenddosis
Ivacaftor als Monotherapie			
1 Monat bis weniger als 2 Monate	≥ 3 kg	Ein Beutel Ivacaftor 13,4 mg Granulat	Keine Abenddosis
2 Monate bis weniger als 4 Monate	≥ 3 kg	Ein Beutel Ivacaftor 13,4 mg Granulat	Ein Beutel Ivacaftor 13,4 mg Granulat
4 Monate bis weniger als 6 Monate	≥ 5 kg	Ein Beutel Ivacaftor 25 mg Granulat	Ein Beutel Ivacaftor 25 mg Granulat
6 Monate und älter	≥ 5 kg bis < 7 kg	Ein Beutel Ivacaftor 25 mg Granulat	Ein Beutel Ivacaftor 25 mg Granulat
	≥ 7 kg bis < 14 kg	Ein Beutel Ivacaftor 50 mg Granulat	Ein Beutel Ivacaftor 50 mg Granulat
	≥ 14 kg bis < 25 kg	Ein Beutel Ivacaftor 75 mg Granulat	Ein Beutel Ivacaftor 75 mg Granulat
	≥ 25 kg	Nähere Einzelheiten siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Kalydeco Tabletten	
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor			
2 Jahre bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Ein Beutel Ivacaftor 60 mg/ Tezacaftor 40 mg/ Elexacaftor 80 mg Granulat	Ein Beutel Ivacaftor 59,5 mg Granulat
	≥ 14 kg	Ein Beutel Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg Granulat	Ein Beutel Ivacaftor 75 mg Granulat

derlich. Eine Behandlung mit Ivacaftor wird bei Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten in keinem Stadium der eingeschränkten Leberfunktion empfohlen.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) ist die Ivacaftor-Dosis wie in ***Tabelle 3*** gezeigt anzupassen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

Alter/Körpergewicht	Mäßige CYP3A-Inbihitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
Ivacaftor als Monotherapie		
1 Monat bis unter 6 Monate	**Die Anwendung wird nicht empfohlen.**	**Die Anwendung wird nicht empfohlen.**
Ab 6 Monate, ≥ 5 kg bis < 7 kg	Ein Beutel Ivacaftor 25 mg Granulat einmal täglich. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Ein Beutel Ivacaftor 25 mg Granulat zweimal wöchentlich. Keine Abenddosis Ivacaftor.
Ab 6 Monate, ≥ 7 kg bis < 14 kg	Ein Beutel Ivacaftor 50 mg Granulat einmal täglich. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Ein Beutel Ivacaftor 50 mg Granulat zweimal wöchentlich. Keine Abenddosis Ivacaftor.
Ab 6 Monate, ≥ 14 kg bis < 25 kg	Ein Beutel Ivacaftor 75 mg Granulat einmal täglich. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Ein Beutel Ivacaftor 75 mg Granulat zweimal wöchentlich. Keine Abenddosis Ivacaftor.
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
2 Jahre bis unter 6 Jahre, 10 kg bis < 14 kg	Täglich abwechselnd: • morgens ein Beutel Ivacaftor 60 mg/ Tezacaftor 40 mg/Elexacaftor 80 mg Granulat am ersten Tag • morgens ein Beutel Ivacaftor 59,5 mg Granulat am nächsten Tag Keine Abenddosis Ivacaftor.	Ein Beutel Ivacaftor 60 mg/Tezacaftor 40 mg/ Elexacaftor 80 mg Granulat zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis Ivacaftor.
2 Jahre bis unter 6 Jahre, ≥ 14 kg	Täglich abwechselnd: • morgens ein Beutel Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg Granulat am ersten Tag • morgens ein Beutel Ivacaftor 75 mg Granulat am nächsten Tag Keine Abenddosis Ivacaftor.	Ein Beutel Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg Granulat zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis Ivacaftor.

Tabelle 3: Anwendungsempfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

Alter/Körpergewicht	Mäßige Einschränkung (Child-Pugh-Klasse B)	Starke Einschränkung (Child-Pugh-Klasse C)
Ivacaftor als Monotherapie		
1 Monat bis unter 6 Monate	**Die Anwendung wird nicht empfohlen.**	**Die Anwendung wird nicht empfohlen.**
Ab 6 Monaten, ≥ 5 kg bis < 7 kg	Ein Beutel Ivacaftor 25 mg Granulat einmal täglich. Keine Abenddosis Ivacaftor.	**Die Anwendung wird nicht empfohlen,** es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Anwendungsfall ein Beutel Ivacaftor 25 mg Granulat jeden zweiten Tag, je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit. Keine Abenddosis Ivacaftor.
Ab 6 Monaten, ≥ 7 kg bis < 14 kg	Ein Beutel Ivacaftor 50 mg Granulat einmal täglich. Keine Abenddosis Ivacaftor.	**Die Anwendung wird nicht empfohlen,** es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In Anwendungsfall ein Beutel Ivacaftor 50 mg Granulat jeden zweiten Tag, je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit. Keine Abenddosis Ivacaftor.
Ab 6 Monaten ≥ 14 kg bis < 25 kg	Ein Beutel Ivacaftor 75 mg Granulat einmal täglich. Keine Abenddosis Ivacaftor.	**Die Anwendung wird nicht empfohlen,** es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Anwendungsfall ein Beutel Ivacaftor 75 mg Granulat jeden zweiten Tag, je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit. Keine Abenddosis Ivacaftor.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle 3

Alter/Körpergewicht	Mäßige Einschränkung (Child-Pugh-Klasse B)	Starke Einschränkung (Child-Pugh-Klasse C)
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
2 Jahre bis unter 6 Jahre, 10 kg bis < 14 kg	**Die Anwendung wird nicht empfohlen,** es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Anwendungsfall ist die Dosis wie folgt anzupassen: • Tag 1 – 3: ein Beutel Ivacaftor 60 mg/ Tezacaftor 40 mg/Elexacaftor 80 mg Granulat täglich • Tag 4: keine Dosis • Tag 5 – 6: ein Beutel Ivacaftor 60 mg/ Tezacaftor 40 mg/Elexacaftor 80 mg Granulat täglich • Tag 7: keine Dosis Den obigen Plan zur Dosierung jede Woche wiederholen. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Darf nicht angewendet werden.
2 Jahre bis unter 6 Jahre, ≥ 14 kg	**Die Anwendung wird nicht empfohlen,** es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In Anwendungsfall ist die Dosis wie folgt anzupassen: • Tag 1 – 3: ein Beutel Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg Granulat täglich • Tag 4: keine Dosis • Tag 5 – 6: ein Beutel Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg Granulat täglich • Tag 7: keine Dosis Den obigen Plan zur Dosierung jede Woche wiederholen. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Darf nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor als Monotherapie bei Kindern unter 1 Monat oder bei frühgeborenen Kindern (Gestationsalter weniger als 37 Wochen) unter 6 Monaten oder in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten unter 6 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen vor. Zurzeit vorliegende Daten bei Patienten ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Der Inhalt eines Beutels (Granulat) ist mit 5 ml einer altersgerechten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und unverzüglich vollständig zu verzehren. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Wird die Mischung nicht sofort eingenommen, ist sie nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen. Unmittelbar vor oder unmittelbar nach der Einnahme ist eine fetthaltige Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit zu verzehren.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In die Studien 770-102, 770-103, 770-111 und 770-108 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine *G551D*-, *G1244E*-, *G1349D*-, *G178R*-, *G551S*-, *S1251N*-, *S1255P*-, *S549N*- oder *S549R*-Gating-Mutation (Klasse III) oder *G970R*-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens aufwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die eine mit einer schwächer ausgeprägten Erkrankung einhergehende *R117H-7T*-Mutation aufweisen, sind weniger Belege für eine positive Wirkung von Ivacaftor aus Studie 770-110 verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

Studie 770-111 schloss vier Patienten mit der *G970R*-Mutation ein. Bei drei von vier Patienten wurde eine Änderung im Schweißchloridtest von < 5 mmol/l festgestellt, wobei diese Gruppe nach 8 Wochen Behandlung keine klinisch relevante Besserung des FEV_1 zeigte. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit der *G970R*-Mutation des *CFTR*-Gens konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Phase-2-Studie bei CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, zeigten über eine 16-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied beim FEV_1 (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird die Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Transaminasenanstiege und Leberschädigung

Bei einem Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertonie wurde über Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation während der Behandlung mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor berichtet. Dieses Arzneimittel sollte bei Patienten mit bereits vorliegenden Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium (z. B. Leberzirrhose, portale Hypertonie) mit Vorsicht angewendet werden und nur, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Diese Patienten sollten nach Beginn der Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.8 und 5.2).

Mäßige Transaminasenanstiege (Alanin-Aminotransferase [ALT] oder Aspartat-Aminotransferase [AST]) sind bei CF-Patienten häufig. Erhöhte Transaminasenwerte wurden bei manchen Patienten beobachtet, die Ivacaftor als Monotherapie und im Rahmen von Kombinationsbehandlungen mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor erhielten. Bei Patienten, die Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor einnehmen, waren diese Anstiege manchmal von Anstiegen des Gesamtbilirubins begleitet. Daher werden Untersuchungen der Transaminasen- (ALT- und AST-) und Gesamtbilirubinwerte bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei allen Patienten mit anamnestisch bekannten Lebererkrankungen oder Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen durch Leberfunktionstests in Erwägung zu

ziehen. Bei signifikanten Anstiegen der Transaminasenwerte (z. B. bei Patienten mit ALT oder AST > 5-fach über dem oberen Normalwert (ULN) oder ALT oder AST > 3-fach über dem oberen Normalwert mit Bilirubin > 2-fach über dem ULN) ist die Behandlung abzusetzen und es sind engmaschige Laborwertkontrollen durchzuführen, bis sich die abnormalen Werte zurückgebildet haben. Nach Rückbildung der Transaminasenanstiege sind der Nutzen und die Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie bei Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten wird in keinem Stadium der eingeschränkten Leberfunktion empfohlen. Die Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie bei Patienten im Alter ab 6 Monaten mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg und stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten nicht mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt werden (siehe ***Tabelle 3*** in Abschnitt 4.2 sowie Abschnitte 4.8 und 5.2).

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird die Anwendung von Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nicht empfohlen. Eine Behandlung sollte nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein eindeutiger medizinischer Bedarf besteht und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen sollte das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis angewendet werden (siehe ***Tabelle 3*** in Abschnitt 4.2 und Abschnitte 4.8 und 5.2).

Depressionen

Bei Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, hauptsächlich im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, 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 Besserung 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

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz ist Ivacaftor mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Mutationen, bei denen ein Ansprechen auf die Modulatortherapie unwahrscheinlich ist

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

Klinische Studien zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor

Es wurden keine klinischen Studien mit einem direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor bei Patienten durchgeführt, die keine *F508del*-Varianten aufweisen.

Patienten nach Organtransplantation

Bei CF-Patienten nach Organtransplantation wurde Ivacaftor nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten mit Organtransplantaten wird daher nicht empfohlen. Hinweise zu Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5.

Hautausschläge

Die Inzidenz von Hautausschlägen unter Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor war bei Frauen höher als bei Männern, insbesondere bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen. 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 Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und der hormonellen Kontrazeptiva in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen des Hautausschlags sollte geprüft werden, ob eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Induktoren ist die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor deutlich vermindert, was möglicherweise zu einem Wirksamkeitsverlust von 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 Ivacaftor erhöht. Eine Anpassung der Ivacaftor-Dosis ist erforderlich, wenn es gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe ***Tabelle 2*** in Abschnitt 4.2 sowie Abschnitt 4.5). Die Anwendung einer Ivacaftor-Monotherapie wird bei Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 6 Monaten, die mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren behandelt werden, nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor und mit Ivacaftor enthaltenden Behandlungsregimen über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung/Katarakten ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden und 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 Ivacaftor 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 Lactase-Mangel 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

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Es ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A und P-Glykoprotein (P-gp) und ein potentieller Inhibitor von CYP2C9. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Ivacaftor kein Substrat für P-gp ist.

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor

CYP3A-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (AUC) um 89 %, und die Abnahme von Hydroxymethyl-ivacaftor (M1) war geringer als die von Ivacaftor. Die gleichzeitige Anwendung von Ivacaftor mit starken CYP3A-Induktoren wie Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Dosisanpassung von Ivacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen.

CYP3A-Inhibitoren

Ivacaftor ist ein sensitives CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor (gemessen als Fläche unter der Kurve [AUC]) um das 8,5-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol, einem mäßigen CYP3A-Inhibitor, erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 3-Fache und der M1-Anstieg war geringer als der von Ivacaftor. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Te-

lithromycin und Clarithromycin wird eine Reduktion der Ivacaftor-Dosis empfohlen, ebenso wie bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol, Erythromycin und Verapamil. Die Behandlung mit einer Ivacaftor-Monotherapie bei Patienten im Alter zwischen 1 Monat und weniger als 6 Monaten wird nicht empfohlen, wenn gleichzeitig starke oder mäßige CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe ***Tabelle 2*** in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor mit Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Bestandteile mit mäßiger Hemmwirkung auf CYP3A enthält, kann es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor kommen. Während der Behandlung mit Ivacaftor ist auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungspotenzial von Ivacaftor mit Transportern
In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ivacaftor kein Substrat von OATP1B1 oder OATP1B3 ist. Ivacaftor und seine Metaboliten sind *in vitro* Substrate von BCRP. Aufgrund seiner hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit für eine intakte Ausscheidung ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren zu einer Veränderung der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor und M1-IVA führt, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von M6-IVA wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind.

Ciprofloxacin
Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin mit Ivacaftor hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor. Eine Dosisanpassung von Ivacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciprofloxacin ist daher nicht erforderlich.

Arzneimittel, die von Ivacaftor beeinflusst werden

Die Gabe von Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von CYP2C9 und/oder P-gp und/oder CYP3A sind, erhöhen, wodurch deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen sich verstärken oder länger andauern können.

CYP2C9-Substrate
Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen. Daher wird eine Überwachung des International Normalised Ratio (INR) während der gleichzeitigen Anwendung von Warfarin mit Ivacaftor empfohlen. Andere Arzneimittel, bei denen es zu einer höheren Bioverfügbarkeit kommen kann, sind Glimepirid und Glipizid; diese Arzneimittel sind mit Vorsicht anzuwenden.

Digoxin und andere P-gp-Substrate
Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von 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 Anwendung zusammen mit Digoxin oder anderen P-gp-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index wie Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus ist Vorsicht geboten und eine entsprechende Überwachung angezeigt.

CYP3A-Substrate
Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral verabreichtem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Midazolam um das 1,5-Fache, entsprechend einer schwachen CYP3A-Hemmung durch Ivacaftor. Bei CYP3A-Substraten wie Midazolam, Alprazolam, Diazepam oder Triazolam ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn diese gleichzeitig mit Ivacaftor angewendet werden.

Hormonelle Kontrazeptiva
Ivacaftor wurde zusammen mit einem oralen Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivum untersucht und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Daher ist bei oralen Kontrazeptiva keine Dosisanpassung erforderlich.

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 Kalydeco 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 soll eine Anwendung von Ivacaftor während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Einige Daten zeigen, dass Ivacaftor in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ivacaftor verzichtet werden soll/die Behandlung mit Ivacaftor 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

Über die Wirkung von Ivacaftor auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Ivacaftor hatte eine Wirkung auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ivacaftor hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ivacaftor kann Schwindel auslösen (siehe Abschnitt 4.8) und daher sind Patienten, bei denen es zu Schwindel kommt, anzuweisen, so lange nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten ab 6 Jahren auftraten, sind Kopfschmerzen (23,9 %), oropharyngeale Schmerzen (22,0 %), Infektion der oberen Atemwege (22,0 %), verstopfte Nase (20,2 %), Bauchschmerzen (15,6 %), Nasopharyngitis (14,7 %), Diarrhoe (12,8 %), Schwindel (9,2 %), Hautausschlag (12,8 %) und Bakterien im Sputum (12,8 %). Transaminasenanstiege traten bei 12,8 % der mit Ivacaftor behandelten Patienten versus 11,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Bei Patienten zwischen 2 und weniger als 6 Jahren waren die häufigsten Nebenwirkungen verstopfte Nase (26,5 %), Infektion der oberen Atemwege (23,5 %), Transaminasenanstiege (14,7 %), Hautausschlag (11,8 %) und Bakterien im Sputum (11,8 %).

Zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten, die Ivacaftor erhielten, gehörten Bauchschmerzen (0,9) und Transaminasenanstiege (1,8 %), während bei 1,5 % der Patienten ab 12 Jahren, die im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt wurden, schwerwiegende Hautausschläge als Nebenwirkung auftraten (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 auf Seite 6 zeigt die Nebenwirkungen, die unter Ivacaftor im Rahmen von (placebokontrollierten und nicht kontrollierten) klinischen Studien mit einer Ivacaftor-Expositionsdauer zwischen 16 Wochen und 144 Wochen auftraten. Die Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Transaminasenanstiege
Während der 48-wöchigen placebokontrollierten Studien 770-102 und 770-103 bei Patienten ab 6 Jahren betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von > 8, > 5 oder > 3 × ULN bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten 3,7 %, 3,7 % bzw. 8,3 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,0 %, 1,9 % bzw. 8,7 %. Zwei Patienten, je einer unter Placebo und Ivacaftor, setzten die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen, jeweils auf > 8 × ULN, dauerhaft ab. Bei keinem der mit Ivacaftor behandelten Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg auf > 3 × ULN zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf > 1,5 × ULN. Bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten bildeten sich die meisten Transaminasenanstiege auf bis zu 5 × ULN ohne Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. Bei den meisten

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Sehr häufig
	Nasopharyngitis	Sehr häufig
	Grippe*	Häufig
	Rhinitis	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie*	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Depressionen	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindel	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenschmerzen	Häufig
	Beschwerden im Ohr	Häufig
	Tinnitus	Häufig
	Trommelfellhyperämie	Häufig
	Gleichgewichtsstörungen (vestibuläre Störungen)	Häufig
	Verstopfte Ohren	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Oropharyngeale Schmerzen	Sehr häufig
	Verstopfte Nase	Sehr häufig
	Anormale Atmung*	Häufig
	Rhinorrhoe*	Häufig
	Verstopfte Nasennebenhöhlen	Häufig
	Rachenrötung	Häufig
	Giemen*	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Sehr häufig
	Diarrhoe	Sehr häufig
	Oberbauchschmerzen*	Häufig
	Flatulenz*	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstiege	Sehr häufig
	Alaninaminotransferase erhöht*	Sehr häufig
	Aspartataminotransferase erhöht*	Häufig
	Leberschädigung†	Nicht bekannt
	Anstieg des Gesamtbilirubins†	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag	Sehr häufig
	Akne*	Häufig
	Pruritus*	Häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Raumforderungen in der Brust	Häufig
	Entzündung der Brustdrüse	Gelegentlich
	Gynäkomastie	Gelegentlich
	Affektion der Brustwarzen	Gelegentlich
	Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich
Untersuchungen	Bakterien im Sputum	Sehr häufig
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht*	Häufig
	Blutdruck erhöht*	Gelegentlich

* Nebenwirkung und Häufigkeit wurden in klinischen Studien mit Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor/Elexacaftor berichtet.

† Leberschädigung (Anstiege von ALT und AST sowie Gesamtbilirubin) wurde anhand von Daten nach der Markteinführung für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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.

Patienten mit Transaminasenanstiegen auf > 5 × ULN wurde die Ivacaftor-Gabe unterbrochen. In allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und anschließend wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

In den placebokontrollierten Phase-3-Studien (bis zu 24 Wochen) mit Tezacaftor/Ivacaftor betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von > 8, > 5 oder > 3 × ULN bei den mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten 0,2 %, 1,0 % und 3,4 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 0,4 %, 1,0 % und 3,4 %. Ein Patient (0,2 %) unter der Therapie und 2 Patienten (0,4 %) unter Placebo setzten die Behandlung wegen erhöhter Transaminasen dauerhaft ab. Keine der mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten zeigten Transaminasenwerte > 3 × ULN in Verbindung mit einem erhöhten Gesamtbilirubinwert von > 2 × ULN.

In der 24-wöchigen placebokontrollierten Phase-3-Studie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor betrugen diese Anteile 1,5 %, 2,5 % und 7,9 % bei den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelten Patienten bzw. 1,0 %, 1,5 % und 5,5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Die Häufigkeit von unerwünschten Transaminasenanstiegen betrug bei den mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelten Patienten 10,9 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 4,0 %.

Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Behandlungsabbruch aufgrund erhöhter Transaminasenwerte unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelten Patienten 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelten Patienten und 4,8 % bei Männern sowie 8,3 % bei Frauen unter den mit Placebo behandelten Patienten. Unter den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 × ULN 10,4 % bei den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelten Patienten 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelten Patienten (Ausgangswert: 113 mmHg systolisch und 69 mmHg diastolisch) und 0,9 mmHg bzw. 0,5 mmHg bei den mit Placebo behandelten Patienten (Aus-

gangswert: 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelten Patienten, verglichen mit 3,5 % bzw. 3,5 % bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Kinder und Jugendliche

Ivacaftor als Monotherapie
Die Sicherheit von Ivacaftor als Monotherapie über 24 Wochen wurde bei 43 Patienten im Alter zwischen 1 Monat und weniger als 24 Monaten (von denen 7 Patienten jünger als 4 Monate waren), 34 Patienten im Alter zwischen 2 und weniger als 6 Jahren, 61 Patienten im Alter zwischen 6 und weniger als 12 Jahren und 94 Patienten im Alter zwischen 12 und weniger als 18 Jahren untersucht.

Das Sicherheitsprofil stimmt bei Kindern ab 1 Monat im Allgemeinen überein und deckt sich auch mit dem von erwachsenen Patienten.

Tabelle 5 zeigt die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen (ALT oder AST), die in den Studien 770-103, 770-111 und 770-110 (Patienten von 6 Jahren bis unter 12 Jahren), in Studie 770-108 (Patienten von 2 Jahren bis unter 6 Jahren) sowie in Studie 770-124 (Patienten von 1 Monat bis unter 24 Monaten) beobachtet wurden. Die Häufigkeit von Transaminasenanstiegen war in den placebokontrollierten Studien für die Ivacaftor-Behandlung mit 15,0 % und für Placebo mit 14,6 % vergleichbar. Die maximalen Leberfunktionswertanstiege waren bei Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen höher als bei älteren Patienten. Bei allen Patientengruppen kehrten die maximalen Leberfunktionswertanstiege nach einer Behandlungsunterbrechung wieder zum Ausgangsnivau zurück, und in fast allen Fällen, in denen die Behandlung wegen eines Anstiegs der Transaminasen unterbrochen und später wieder aufgenommen wurde, konnte die Ivacaftor-Gabe erfolgreich fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Fälle mit positiver Rechallenge (Wiederauftreten des Transaminasenanstiegs nach Reexposition) wurden beobachtet.

In Studie 770-108 wurde Ivacaftor bei einem Patienten dauerhaft abgesetzt. In Studie 770-124 hatte ein 1 Monat alter Patient (14,3 %) in der Kohorte von Patienten im Alter zwischen 1 Monat und weniger als 4 Monaten Transaminasenwerte von ALT > 8 × ULN und AST > 3 bis ≤ 5 × ULN, die zum Absetzen der Ivacaftor-Behandlung führten (siehe Abschnitt 4.4 zur Behandlung erhöhter Transaminasen).

Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor
Die Sicherheit von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor wurde bei 124 Patienten im Alter zwischen 6 und weniger als 12 Jahren untersucht. Eine Anwendung der Dosis Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg und Ivacaftor 150 mg wurde nicht in klinischen Studien bei Kindern zwischen 6 und weniger als 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 bis < 40 kg untersucht.

Tabelle 5: Transaminasenanstiege bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 12 Jahren unter Ivacaftor als Monotherapie

Altersgruppe	n	% Patienten mit > 3 × ULN	% Patienten mit > 5 × ULN	% Patienten mit > 8 × ULN
6 bis < 12 Jahre	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 bis < 6 Jahre	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 bis < 24 Monate	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
1 bis < 12 Monate	24	8,3 (2)	4,2 % (1)	4,2 % (1)

Das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen stimmt im Allgemeinen überein und deckt sich auch mit dem von Erwachsenen.

In der 24-wöchigen offenen klinischen Studie der Phase 3 bei Patienten im Alter zwischen 6 und weniger als 12 Jahren (Studie 661-113, Teil B, n = 70) lag die Inzidenz von maximalen Transaminasenwerten (ALT oder AST) > 8, > 5 und > 3 × ULN bei 1,4 %, 4,3 % bzw. 10,0 %. Keiner der mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten hatte einen Transaminasenanstieg > 3 × ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 × ULN assoziiert war, und kein Patient brach die Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor wegen Transaminasenanstiegen ab. Ein Patient unterbrach die Behandlung wegen erhöhter Transaminasenwerte, nahm die Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor anschließend jedoch erfolgreich wieder auf (siehe Abschnitt 4.4 zur Behandlung von Transaminasenanstiegen).

Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
Die Sicherheitsdaten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor wurden in den Studien 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 und 445-124 bei 272 Patienten im Alter zwischen 2 und weniger als 18 Jahren ausgewertet. Das Sicherheitsprofil von Kindern und Jugendlichen deckt sich im Allgemeinen mit dem von erwachsenen Patienten.

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

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

Hautausschlag
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
Ein Patient zeigte eine Linsentrübung als unerwünschtes Ereignis.

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:

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

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung mit Ivacaftor steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen supportiven Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalparameter, Leberfunktionstests und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für den Respirationstrakt, ATC-Code: R07AX02

Wirkmechanismus

Ivacaftor als Monotherapie
Ivacaftor ist ein Potentiator des CFTR-Proteins, d. h. *in vitro* verbessert Ivacaftor den Chloridtransport durch Verstärkung der Kanalöffnungswahrscheinlichkeit (Gating) bei spezifizierten Gating-Mutationen (siehe Auflistung in Abschnitt 4.1) mit geringerer Kanalöffnungswahrscheinlichkeit im Vergleich zu normalem CFTR. Ivacaftor potenzierte außerdem die Kanalöffnungswahrscheinlichkeit von *R117H-CFTR*, welches sowohl eine geringe Kanalöffnungswahrscheinlichkeit (Gating) als auch eine verringerte Kanalstromamplitude (Leitfähigkeit) aufweist. Die *G970R*-Mutation verursacht einen Spleißdefekt, durch den an der Zelloberfläche wenig bis kein CFTR-Protein ausgebildet wird. Dies kann die Ergebnisse erklären, die in Studie 770-111 bei Patienten mit dieser Mutation beobachtet wurden (siehe Pharmakodynamische Wirkungen und Klinische Wirksamkeit und Sicherheit).

Die Reaktionen, die *in vitro* bei Patch-Clamp-Experimenten mit einem Messkanal an Membran-Patches von Nagetierzellen, die mutierte CFTR-Formen exprimieren, beobachtet wurden, entsprechen nicht unbedingt der pharmakodynamischen Reaktion *in vivo* (z. B. Schweißchloridkonzentration) oder dem klinischen Nutzen. Der genaue Mechanismus, der dazu führt, dass Ivacaftor die Gating-Aktivität von normalen und einigen mutierten CFTR-Formen in diesem System verstärkt, wurde jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt.

Ivacaftor in einem Kombinationsregime mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

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 CFTR haben und dadurch die Menge von CFTR-Protein an der Zelloberfläche im Vergleich zu jedem der beiden Wirkstoffe allein erhöhen. Wenn Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angewendet wird, erhöht die kombinierte Wirkung die Menge und Funktion von CFTR an der Zelloberfläche, was zu einer erhöhten CFTR-Aktivität führt, die anhand des CFTR-vermittelten Chloridionentransports messbar ist.

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

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

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

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

Tabelle 6 zeigt *CFTR*-Mutationen, die in das Anwendungsgebiet für die Behandlung mit der Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor einbezogen wurden. Das Vorliegen von *CFTR*-Mutationen, die in dieser Tabelle aufgeführt sind, ersetzt nicht die Diagnose einer zystischen Fibrose und darf nicht als alleiniges Kriterium für die Verschreibung der Behandlung herangezogen werden.

Tabelle 6. Liste der *CFTR*-Mutationen, die auf Grundlage von klinischen und/oder *In-vitro*-Daten als ansprechend auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor identifiziert wurden

293A→G	E217G	H620Q	N900K	S50P
314del9	E264V	H939R	N1088D	S108F
546insCTA	E282D	H939R;H949L‡	N1195T	S158N
548insTAC	E292K	H954P	N1303I	S182R
711+3A→G*	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
1140-1151dup	E403D	H1079P	P5L†	S341P
1336K	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G*†	E1433K	I336L	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I444S	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I497S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I502T	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I506L	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506V	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V;D1168G‡	Q98R	S912L;G1244V‡
3849+10kbC→T*†	F433L	I521S	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N‡	I530N	Q179K	S945L*†
3978G→C	F508del*	I556V	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W‡	I586V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I601F	Q237P	S977F;R1438W‡
A107G	F587I	I618N	Q359K;T360K‡	S1045Y
A120T	F587L	I618T	Q359R	S1118F
A141D	F693L(TTG)	I980K	Q372H	S1159F
A155P	F932S	I1023R	Q493L	S1159P
A234D	F1016S	I1139V	Q493R	S1188L
A234V	F1052V	I1203V	Q552P	S1251N
A238V	F1074L	I1234L	Q1012P	S1255P
A309D	F1078S	I1234V	Q1209P	T338I
A349V	F1099L	I1269N	Q1291H	T351I
A357T	F1107L	I1366N	Q1291R	T351S
A455E*†	G27E	I1366T	Q1313K	T351S;R851L‡
A455V	G27R	K162E	Q1352H	T388M
A457T	G126D	K464E	R31L	T465I
A462P	G178E	K464N	R74Q	T501A
A534E	G178R	K522E	R74Q;R297Q‡	T582S
A554E	G194R	K522Q	R74Q;V201M;D1270N‡	T908N

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung der Tabelle

A566D	G194V	K951E	R74W	T990I
A872E	G213E	K1060T	R74W;D1270N‡	T1036N*
A1006E	G213E;R668C‡	L15P	R74W;R1070W;D1270N‡	T1057R
A1025D	G213V	L15P;L1253F‡	R74W;S945L‡	T1086A
A1067P	G226R	L32P	R74W;V201M‡	T1086I
A1067T	G239R	L88S	R74W;V201M;D1270N‡	T1246I
A1067V	G253R	L102R;F1016S‡	R74W;V201M;L997F‡	T1299I
A1081V	G314E	L137P	R75L	T1299K
A1087P	G314R	L159S	R75Q;L1065P‡	V11I
A1319E	G424S	L165S	R75Q;N1088D‡	V93D
A1374D	G437D	L167R	R75Q;S549N‡	V201M
A1466S	G461R	L206W*†	R117C†	V232A
C225R	G461V	L210P	R117C;G576A;R668C‡	V232D
C491R	G463V	L293P	R117G	V317A
C590Y	G480C	L327P	R117H*	V322M
C866Y	G480D	L333F	R117L	V392G
c.1367_1369dupTTG	G480S	L333H	R117L;L997F‡	V456A
D58H	G500D	L346P	R117P	V456F
D58V	G545R	L441P	R248K	V520I
D110E	G551A	L453S	R258G	V562I;A1006E‡
D110H	G551D*	L467F	R297Q	V562L
D110N	G551R	L558F	R334L	V591A
D192G	G551S	L619S	R334Q	V603F
D192N	G576A;R668C‡	L633P	R334W	V920L
D373N	G576A;S1359Y‡	L636P	R347H*	V920M
D426N	G622D	L927P	R347L	V1008D
D443Y	G622V	L967F;L1096R‡	R347P	V1010D
D443Y;G576A;R668C‡	G628A	L973F	R352Q	V1153E
D529G	G628R	L1011S	R352W	V1240G
D565G	G85E*†	L1065R	R516S	V1293G
D567N	G930E	L1077P*†	R553Q	V1293I
D579G	G970D	L1227S	R555G	V1415F
D614G	G970S	L1324P	R600S	W202C
D651H	G970V	L1335P	R709Q	W361R
D651N	G1047D	L1388P	R751L	W496R
D806G	G1047R	L1480P	R792G	W1098C
D924N	G1061R	M150K	R792Q	W1282G
D979A	G1069R	M150R	R810G	W1282R
D979V	G1123R	M152L	R851L	Y89C
D985H	G1173S	M152V	R933G	Y109H
D985Y	G1237V	M265R	R1048G	Y109N
D993A	G1244E	M348K	R1066C	Y122C
D993G	G1244R	M394L	R1066G	Y161C
D993Y	G1247R	M469V	R1066H*†	Y161D
D1152A	G1249E	M498I	R1070P	Y161S
D1152H*†	G1249R	M952I	R1070Q	Y301C
D1270N*	G1265V	M952T	R1070W	Y563N
D1270Y	G1298V	M961L	R1162Q	Y913S
D1312G	G1349D	M1101K*†	R1239S	Y919C
D1377H	G149R;G576A;R668C‡	M1137R	R1283G	Y1014C
D1445N	H139L	M1137V	R1283M	Y1032C
E56K	H139R	M1210K	R1283S	Y1032N
E60K	H146R	N186K	R1438W	Y1073C
E92K	H199Q	N187K	S13F	Y1092H
E116K	H199Y	N396Y	S13P	Y1381H
E116Q	H609L	N418S	S18I	
E193K	H620P		S18N	

Es gibt Patienten mit CF, die zwei seltene Nicht-*F508del*-Mutationen aufweisen, die nicht in Tabelle 6 aufgeführt sind. Sofern bei diesen Patienten nicht zwei Klasse-I (Null)-Mutationen (Mutationen, die bekanntlich kein CFTR-Protein bilden) vorliegen (siehe Abschnitt 4.1), könnten sie auf die Behandlung ansprechen. Bei solchen Patienten kann die Anwendung von IVA in Kombination mit IVA/TEZ/ELX in Erwägung gezogen werden, wenn der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt.

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

* Mutationen, die von klinischen Daten unterstützt werden.

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Ivacaftor als Monotherapie

In den Studien 770-102 und 770-103 an Patienten mit der *G551D*-Mutation in einem Allel des *CFTR*-Gens führte Ivacaftor zu raschen (15 Tage), erheblichen (die mittlere Änderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 24 betrug –48 mmol/l [95 % KI: –51, –45] bzw. –54 mmol/l [95 % KI: –62, –47]) und nachhaltigen (bis Woche 48) Reduktionen der Schweißchloridkonzentration.

In Studie 770-111, Teil 1, bei Patienten mit einer Nicht-*G551D*-Gating-Mutation im *CFTR*-Gen führte die Behandlung mit Ivacaftor zu einer raschen (15 Tage) und ausgeprägten mittleren Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline von –49 mmol/l (95 % KI: –57, –41) durch die 8 Wochen Behandlung. Bei Patienten mit der *G970R-CFTR*-Mutation dagegen betrug die mittlere (± SD) absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration nach 8 Wochen –6,25 (6,55) mmol/l. Ähnliche Ergebnisse wie in Teil 1 wurden auch in Teil 2 der Studie beobachtet. Bei der 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Ivacaftor durchgeführten Nachkontrolle tendierten die mittleren Schweißchloridkonzentrationen in jeder Gruppe zu Werten, wie sie vor der Behandlung festgestellt worden waren.

In Studie 770-110 bei CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen betrug der Behandlungsunterschied bei der mittleren Veränderung der Schweißchloridkonzentration nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zur Baseline –24 mmol/l (95 % KI: –28; –20). In Subgruppenanalysen nach Lebensalter betrug der Behandlungsunterschied –21,87 mmol/l (95 % KI: –26,46; –17,28) bei Patienten ab 18 Jahren und –27,63 mmol/l (95 % KI: –37,16; –18,10) bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren. Zwei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden in diese Studie aufgenommen.

In Studie 770-108 bei Patienten im Alter von 2 bis weniger als 6 Jahren mit einer Gating-Mutation in mindestens einem Allel des *CFTR*-Gens, die entweder mit 50 mg oder 75 mg Ivacaftor zweimal täglich behandelt wurden, betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline –47 mmol/l (95 % KI: –58, –36) in Woche 24.

In Studie 770-124 bei CF-Patienten im Alter von 1 Monat bis unter 24 Monaten betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Woche 24 –62,0 mmol/l (95 % KI: –71,6; –52,4). Die Ergebnisse in den Alterskohorten 12 Monate bis weniger als 24 Monate, 6 Monate bis weniger als 12 Monate und 4 Monate bis weniger als 6 Monate stimmten überein.

Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ivacaftor als Monotherapie

Studie 770-102 und 770-103: Studien bei CF-Patienten mit G551D-Gating-Mutationen

Die Wirksamkeit von Ivacaftor wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-3-Studien bei klinisch stabilen CF-Patienten mit der *G551D*-Mutation im *CFTR*-Gen auf mindestens einem Allel und einem $FEV_1 \geq 40$ % des Sollwerts untersucht.

In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten zusätzlich zu ihren verordneten CF-Therapien (z. B. Tobramycin, Dornase alfa) 48 Wochen lang alle 12 Stunden entweder 150 mg Ivacaftor oder Placebo zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit. Die Anwendung von inhalativer hypertoner Natriumchlorid-Lösung war nicht gestattet.

In Studie 770-102 wurden 161 Patienten ab 12 Jahren untersucht. 122 (75,8 %) Patienten hatten die *F508del*-Mutation im zweiten Allel. Zu Beginn der Studie wendeten Patienten in der Placebo-Gruppe einige Arzneimittel häufiger an als die Ivacaftor-Gruppe. Diese Arzneimittel waren u. a. Dornase alfa (73,1 % versus 65,1 %), Salbutamol (53,8 % versus 42,2 %), Tobramycin (44,9 % versus 33,7 %), und Salmeterol/Fluticason (41,0 % versus 27,7 %). Bei Baseline betrug das mittlere FEV_1 in Prozent des Sollwerts 63,6 % (Bereich: 31,6 % bis 98,2 %) und das mittlere Alter 26 Jahre (Bereich: 12 bis 53 Jahre).

In Studie 770-103 wurden 52 Patienten, die beim Screening 6 bis 11 Jahre alt waren, untersucht; das mittlere (± SD) Körpergewicht betrug 30,9 (8,63) kg. 42 (80,8 %) Patienten hatten die *F508del*-Mutation im zweiten Allel. Bei Baseline betrug das mittlere FEV_1 in Prozent des Sollwerts 84,2 % (Bereich: 44,0 % bis 133,8 %) und das mittlere Alter 9 Jahre (Bereich: 6 bis 12 Jahre); 8 (30,8 %) Patienten in der Placebogruppe und 4 (15,4 %) in der Ivacaftor-Gruppe hatten bei Baseline ein FEV_1 von weniger als 70 % des Sollwerts.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt in beiden Studien war die mittlere absolute Änderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Behandlungswoche 24.

Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Änderung (95 % KI) des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 betrug 10,6 Prozentpunkte (8,6; 12,6) in Studie 770-102 und 12,5 Prozentpunkte (6,6; 18,3) in Studie 770-103. Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren relativen Änderung (95 % KI) des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 betrug 17,1 % (13,9; 20,2) in Studie 770-102 und 15,8 % (8,4; 23,2) in Studie 770-103. Die mittlere Änderung des FEV_1 (l) von Baseline bis Woche 24 betrug 0,37 l in der Ivacaftorgruppe und 0,01 l in der Placebogruppe in Studie 770-102 bzw. 0,30 l in der Ivacaftorgruppe und 0,07 l in der Placebogruppe in Studie 770-103. In beiden Studien waren die Verbesserungen des FEV_1 rasch (bis Tag 15) nachweisbar und blieben bis einschließlich Woche 48 aufrechterhalten.

Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Änderung (95 % KI) des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 betrug 11,9 Prozentpunkte (5,9; 17,9) bei Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren in Studie 770-102. Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Änderung (95 % KI) des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 bei Patienten mit einem FEV_1 in Prozent des Sollwerts bei Baseline von über 90 % in Studie 770-103 betrug 6,9 Prozentpunkte (–3.8; 17,6).

Die Ergebnisse für die klinisch relevanten sekundären Endpunkte sind in ***Tabelle 7*** gezeigt.

Studie 770-111: Studie bei Patienten mit CF und Nicht-G551D-Gating-Mutationen

Studie 770-111 war eine aus zwei Teilen bestehende randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie (Teil 1) der Phase 3 mit anschließender 16-wöchiger

Tabelle 7: Wirkung von Ivacaftor auf weitere Wirksamkeitsendpunkte in den Studien 770-102 und 770-103

	Studie 770-102		Studie 770-103	
Endpunkt	**Behandlungsunterschied[a] (95 % KI)**	***p*-Wert**	**Behandlungsunterschied[a] (95 % KI)**	***p*-Wert**
Mittlere absolute Änderung des Scores (Punktzahl) der respiratorischen Domäne des Fragebogens CFQ-R[b] gegenüber Baseline[c]				
Bis Woche 24	8,1 (4,7; 11,4)	< 0,0001	6,1 (–1,4; 13,5)	0,1092
Bis Woche 48	8,6 (5,3; 11,9)	< 0,0001	5,1 (–1,6; 11,8)	0,1354

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 11

offener Verlängerungsstudie (Teil 2) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF ab dem Alter von 6 Jahren, die eine *G970R*- oder Nicht-*G551D*-Gating-Mutation im *CFTR*-Gen (*G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P* oder *G1349D*) aufwiesen.

In Teil 1 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf eine 8-wöchige Behandlung mit entweder 150 mg Ivacaftor oder Placebo alle 12 Stunden in Verbindung mit einer fetthaltigen Mahlzeit zusätzlich zu den ihnen verordneten CF-Therapien randomisiert und wechselten anschließend nach einer 4- bis 8-wöchigen Auswaschphase für den zweiten 8-wöchigen Zeitraum zu der anderen Behandlung über. Die Anwendung von Inhalationen mit hypertoner Natriumchlorid-Lösung war nicht gestattet. In Teil 2 erhielten alle Patienten wie in Teil 1 angegeben Ivacaftor weitere 16 Wochen lang. Die Dauer der fortlaufenden Behandlung mit Ivacaftor betrug bei den in Teil 1 auf die Behandlungsabfolge Placebo/Ivacaftor randomisierten Patienten 24 Wochen und bei den in Teil 1 auf die Behandlungsabfolge Ivacaftor/Placebo randomisierten Patienten 16 Wochen.

39 Patienten (mittleres Alter: 23 Jahre) mit einem Baseline-FEV_1 ≥ 40 % des Sollwerts (mittleres FEV_1 in Prozent des Sollwerts 78 % [Bereich: 43 % bis 119 %]) wurden in die Studie aufgenommen. 62 % (24/39) davon waren Träger der *F508del-CFTR*-Mutation im zweiten Allel. Insgesamt setzten 36 Patienten die Behandlung in Teil 2 fort (18 pro Behandlungsabfolge).

In Teil 1 von Studie 770-111 betrug das mittlere FEV_1 in Prozent des Sollwerts bei Baseline der mit Placebo behandelten Patienten 79,3 %, während dieser Wert bei den mit Ivacaftor behandelten Patienten bei 76,4 % lag. Der mittlere Gesamtwert nach der Baseline lag bei 76,0 % bzw. 83,7 %. Die mittlere absolute Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts gegenüber Baseline bis Woche 8 (primärer Wirksamkeitsendpunkt) betrug 7,5 % im Ivacaftor-Zeitraum und –3,2 % im Placebo-Zeitraum. Der beobachtete Behandlungsunterschied (95 % KI) zwischen Ivacaftor und Placebo betrug 10,7 % (7,3; 14,1) ($p < 0,0001$).

Die Wirkung von Ivacaftor auf die Gesamtpopulation von Studie 770-111 (einschließlich der sekundären Endpunkte absolute Veränderung des BMI nach 8 Wochen Behandlung und absolute Veränderung des Scores in der respiratorischen Domäne des CFQ-R über 8 Wochen Behandlung) und nach individuellen Mutationen (absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration und des FEV_1 in Prozent des Sollwerts in Woche 8) ist in ***Tabelle 8*** gezeigt. Die Wirksamkeit konnte bei Patienten mit der *G970R*-Mutation auf der Grundlage der klinischen (FEV_1 in Prozent des Sollwerts) und pharmakodynamischen (Schweißchloridkonzentration) Reaktionen auf Ivacaftor nicht nachgewiesen werden.

In Teil 2 von Studie 770-111 betrug die mittlere (± SD) absolute Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts nach 16 Wochen fortlaufender Behandlung mit Ivacaftor (bei in Teil 1 auf die Behandlungsabfolge Ivacaftor/Placebo randomisierten Patienten)

Fortsetzung der Tabelle

	Studie 770-102		Studie 770-103	
Endpunkt	**Behandlungsunterschied[a] (95 % KI)**	***p*-Wert**	**Behandlungsunterschied[a] (95 % KI)**	***p*-Wert**
Relatives Risiko für eine pulmonale Exazerbation				
Bis Woche 24	0,40[d]	0,0016	NA	NA
Bis Woche 48	0,46[d]	0,0012	NA	NA
Mittlere absolute Änderung des Körpergewichts (kg) gegenüber Baseline				
In Woche 24	2,8 (1,8; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9; 2,9)	0,0004
In Woche 48	2,7 (1,3; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3; 4,2)	0,0002
Mittlere absolute Änderung des BMI (kg/m²) gegenüber Baseline				
In Woche 24	0,94 (0,62; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34; 1,28)	0,0008
In Woche 48	0,93 (0,48; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51; 1,67)	0,0003
Mittlere Änderung der Z-Scores gegenüber Baseline				
Gewicht nach Alter, Z-Score in Woche 48[e]	0,33 (0,04; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24; 0,53)	< 0,0001
BMI für das Alter, Z-Score in Woche 48[e]	0,33 (0,002; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26; 0,65)	< 0,0001

KI: Konfidenzintervall; NA: nicht ausgewertet wegen geringer Inzidenz von Ereignissen

[a] Behandlungsunterschied = Wirkung von Ivacaftor – Wirkung von Placebo

[b] CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (revidierter Fragebogen zu zystischer Fibrose), ein krankheitsspezifischer, gesundheitsbezogener Fragebogen zur Lebensqualität bei CF.

[c] Die Daten des CFQ-R für Erwachsene/Jugendliche und des CFQ-R für Kinder im Alter von 12 bis 13 Jahren aus Studie 770-102 wurden gepoolt ausgewertet. Die Daten von Studie 770-103 stammen aus dem CFQ-R für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren.

[d] Hazard Ratio für die Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation

[e] Bei Patienten unter 20 Jahren (CDC Growth Charts (Wachstumskurven))

Tabelle 8: Wirkung von Ivacaftor auf die Wirksamkeitsvariablen der Gesamtpopulation und für spezifische *CFTR*-Mutationen

Absolute Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts	**BMI (kg/m²)**	**Score (Punkte) für die respiratorische Domäne des CFQ-R**
bis zu Woche 8	**in Woche 8**	**bis zu Woche 8**
Alle Patienten (N = 39) Ergebnisse dargestellt als mittlere (95 % KI) Veränderung gegenüber Baseline für Patienten unter Ivacaftor vs. Placebo-Behandlung:		
10,7 (7,3; 14,1)	0,66 (0,34; 0,99)	9,6 (4,5; 14,7)

Nach Mutationstypen gruppierte Patienten (n)
Ergebnisse dargestellt als Mittelwert (Minimum, Maximum) der Veränderung gegenüber Baseline für Patienten unter Ivacaftor-Behandlung in Woche 8[*]:

Mutation (n)	**Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration (mmol/l)**	**Absolute Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts (Prozentpunkte)**
	in Woche 8	**in Woche 8**
G1244E (5)	–55 (–75; –34)	8 (–1; 18)
G1349D (2)	–80 (–82; –79)	20 (3; 36)
G178R (5)	–53 (–65; –35)	8 (–1; 18)
G551S (2)	–68[†]	3[†]
G970R[#] (4)	–6 (–16; –2)	3 (–1; 5)
S1251N (8)	–54 (–84; –7)	9 (–20; 21)
S1255P (2)	–78 (–82; –74)	3 (–1; 8)
S549N (6)	–74 (–93; –53)	11 (–2; 20)
S549R (4)	–61[††] (–71; –54)	5 (–3; 13)

[*] Statistische Tests wurden auf Grund der geringfügigen Zahl individueller Mutationen nicht durchgeführt.

[†] Zeigt die Ergebnisse eines Patienten mit der *G551S*-Mutation mit Daten zum 8-Wochen-Zeitpunkt.

[††] n = 3 für die Analyse der absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration.

[#] Verursacht einen Spleißdefekt, durch den an der Zelloberfläche wenig bis kein CFTR-Protein ausgebildet wird.

10,4 % (13,2 %). Bei der Nachkontrolle 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Ivacaftor betrug die mittlere (± SD) absolute Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts gegenüber Woche 16 von Teil 2 –5,9 % (9,4 %). Bei den in Teil 1 auf die Behandlungsabfolge Placebo/Ivacaftor randomisierten Patienten konnte nach den weiteren 16 Wochen der Behandlung mit Ivacaftor eine weitere mittlere (± SD) Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von 3,3 % (9,3 %) verzeichnet werden. Bei der Nachkontrolle 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Ivacaftor betrug die mittlere (± SD) absolute Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts gegenüber Woche 16 von Teil 2 –7,4 % (5,5 %).

Studie 770-104: Studie bei CF-Patienten mit der F508del-Mutation im CFTR-Gen

Studie 770-104 (Teil A) war eine 16-wöchige, 4:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase 2 mit Ivacaftor (150 mg alle 12 Stunden) bei 140 CF-Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen waren und ein $FEV_1 \geq 40$ % des Sollwerts aufwiesen.

Die mittlere absolute Änderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts (primärer Wirksamkeitsendpunkt) von Baseline bis Woche 16 betrug 1,5 Prozentpunkte in der Ivacaftorgruppe und –0,2 Prozentpunkte in der Placebogruppe. Der geschätzte Behandlungsunterschied für Ivacaftor versus Placebo lag bei 1,7 Prozentpunkten (95 % KI: –0,6; 4,1); dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,15$).

Studie 770-105: offene Verlängerungsstudie

In Studie 770-105 wurden Patienten, welche die Behandlung in Studie 770-102 und 770-103 mit Placebo beendeten, auf Ivacaftor umgestellt, während Patienten mit Ivacaftor mindestens 96 Wochen lang mit diesem Medikament weiterbehandelt wurden, d. h. die Dauer der Behandlung mit Ivacaftor betrug bei den Patienten in der Placebo/Ivacaftor-Gruppe mindestens 96 Wochen und bei den Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe mindestens 144 Wochen.

Aus Studie 770-102 wurden 144 Patienten in Studie 770-105 übernommen, 67 in die Placebo/Ivacaftor-Gruppe und 77 in die Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe. Aus Studie 770-103 wurden 48 Patienten in Studie 770-105 übernommen, 22 in die Placebo/Ivacaftor-Gruppe und 26 in die Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe.

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der mittleren (± SD) absoluten Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts für beide Patientengruppen. Bei den Patienten in der Placebo/Ivacaftor-Gruppe ist das FEV_1 in Prozent des Sollwerts bei Baseline das von Studie 770-105, während der Baseline-Wert der Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe der von Studie 770-102 und 770-103 ist.

Ein Vergleich der mittleren (± SD) absoluten Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts bei Baseline von Studie 770-105 bei den Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe (n = 72), die von Studie 770-102 übernommen wurden, ergab eine mittlere (± SD) absolute Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von 0,0 % (9,05), während das Ergebnis von Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe (n = 25), die von Studie 770-103 übernommen wurden, 0,6 % (9,1) betrug. Dies zeigt, dass die bei den Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe in Woche 48 der anfänglichen Studie (Tag 0 bis Woche 48) beobachtete Besserung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts bis Woche 144 erhalten blieb. In Studie 770-105 (Woche 48 bis Woche 144) traten keine weiteren Besserungen auf.

Tabelle 9: Wirkung von Ivacaftor auf das FEV_1 in Prozent des Sollwerts in Studie 770-105

Originalstudie und Behandlungsgruppe	Dauer der Ivacaftor-Behandlung (Wochen)	Absolute Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts gegenüber Baseline (Prozentpunkte)	
		N	Mittelwert (± SD)
Studie 770-102			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	–1,2 (7,8)†
	96	55	9,5 (11,2)
Studie 770-103			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	–0,6 (10,1)†
	96	21	10,5 (11,5)

* Die Behandlung erfolgte während der verblindeten kontrollierten 48-wöchigen Phase-3-Studie.
† Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert der früheren Studie nach 48 Wochen Placebo-Behandlung.

Bei Patienten in der Placebo/Ivacaftor-Gruppe von Studie 770-102 war die auf das Jahr umgerechnete Rate an pulmonalen Exazerbationen in der anfänglichen Studie, in welcher die Patienten Placebo erhielten (1,34 Ereignisse/Jahr), höher als während der nachfolgenden Studie 770-105, in welcher die Patienten auf Ivacaftor umgestellt wurden (0,48 Ereignisse/Jahr von Tag 1 bis Woche 48 und 0,67 Ereignisse/Jahr von Woche 48 bis 96). Bei Patienten in der Ivacaftor/Ivacaftor-Gruppe von Studie 770-102 betrug die auf das Jahr umgerechnete Rate an pulmonalen Exazerbationen 0,57 Ereignisse/Jahr von Tag 1 bis Woche 48, wenn die Patienten mit Ivacaftor behandelt wurden. Nach der Übernahme in Studie 770-105 betrug die auf das Jahr umgerechnete Rate an pulmonalen Exazerbationen 0,91 Ereignisse/Jahr von Tag 1 bis Woche 48 und 0,77 Ereignisse/Jahr von Woche 48 bis 96.

Bei den Patienten, die von Studie 770-103 übernommen wurden, war die Zahl der Ereignisse insgesamt niedrig.

Studie 770-110: Eine Studie bei CF-Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen

In Studie 770-110 wurden 69 Patienten ab 6 Jahren untersucht; 53 (76,8 %) der Patienten wiesen die *F508del*-Mutation im zweiten Allel auf. Die bestätigte *R117H*-Poly-T-Variante war bei 38 Patienten *5T* bzw. bei 16 Patienten *7T*. Zur Baseline betrug das mittlere FEV_1 73 % des Sollwerts (Bereich: 32,5 % bis 105,5 %) und das mittlere Alter betrug 31 Jahre (Bereich: 6 bis 68 Jahre). Die mittlere absolute Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts (primärer Wirksamkeitsendpunkt) nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline betrug 2,57 Prozentpunkte in der Ivacaftor-Gruppe und 0,46 Prozentpunkte in der Placebogruppe. Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo betrug 2,1 Prozentpunkte (95 % KI: –1,1; 5,4).

Es wurde eine im Voraus geplante Subgruppenanalyse von Patienten ab 18 Jahren (26 Patienten, die Placebo erhielten, und 24 Patienten, die Ivacaftor erhielten) durchgeführt. In der Ivacaftor-Gruppe führte die Behandlung mit Ivacaftor nach 24 Wochen zu einer mittleren absoluten Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts von 4,5 Prozentpunkten im Vergleich zu –0,46 Prozentpunkten in der Placebogruppe. Der geschätzte Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo betrug 5,0 Prozentpunkte (95 % KI: 1,1; 8,8).

In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit bestätigter *R117H-5T*-Genvariante betrug der Unterschied in der mittleren absoluten Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts nach 24 Wochen im Vergleich zur Baseline zwischen Ivacaftor und Placebo 5,3 Prozentpunkte (95 % KI: 1,3; 9,3). Bei Patienten mit bestätigter *R117H-7T*-Genvariante betrug der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo 0,2 Prozentpunkte (95 % KI: –8,1; 8,5).

Für die sekundären Wirksamkeitsvariablen wurden keine Behandlungsunterschiede zwischen Ivacaftor und Placebo in Bezug auf die absolute Veränderung des BMI im Vergleich zur Baseline nach 24 Wochen oder die Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation beobachtet. Behandlungsunterschiede wurden festgestellt in Bezug auf die absolute Veränderung des Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R über 24 Wochen (der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo betrug 8,4 [95 % KI: 2,2; 14,6] Punkte) und in Bezug auf die mittlere Veränderung der Schweißchloridkonzentration im Vergleich zur Baseline (siehe Pharmakodynamische Wirkungen).

Studie 770-108: Eine Studie bei Kindern mit CF und einer G551D- oder einer anderen Gating-Mutation im Alter von 2 bis weniger als 6 Jahren

Das pharmakokinetische Profil, die Sicherheit und die Wirksamkeit von Ivacaftor wurden bei 34 Patienten im Alter von 2 bis weniger als 6 Jahren mit CF und einer *G551D-*, *G1244E-*, *G1349D-*, *G178R-*, *G551S-*, *S1251N-*, *S1255P-*, *S549N-* oder *S549R-*Mutation im *CFTR*-Gen im Rahmen einer 24-wöchigen nicht kontrollierten Studie mit Ivacaftor bewertet (Patienten mit einem Körpergewicht unter 14 kg erhielten 50 mg Ivacaftor und Patienten mit einem Körpergewicht von 14 kg oder darüber erhielten 75 mg Ivacaftor). Ivacaftor wurde als Granulat oral alle 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit zusätzlich zu den sonstigen verordneten CF-Therapien der Patienten eingenommen.

Die an Studie 770-108 teilnehmenden Patienten waren 2 Jahre bis weniger als 6 Jahre alt (mittleres Alter 3 Jahre). Von den aufgenommenen 34 Patienten wiesen 26 (76,5 %) einen *CFTR*-Genotyp *G551D/F508del* auf und nur 2 Patienten hatten eine Nicht-*G551D*-Mutation (*S549N*). Die mittlere (± SD) Schweißchloridkonzentration zu Studienbeginn (n = 25) betrug 97,88 mmol/l (14,00). Der mittlere (± SD) Fäkale-Elastase-1-Wert zu Studienbeginn (n = 27) lag bei 28 µg/g Stuhl (95).

Der Zeitraum für die Bewertung des primären Sicherheitsendpunkts reichte bis Woche 24 (siehe Abschnitt 4.8). Die bewerteten sekundären und explorativen Wirksamkeitsendpunkte waren die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline über 24 Wochen Behandlung, die absolute Veränderung von Körpergewicht, Körpermassenindex (BMI) und Körpergröße (unterstützt durch die Z-Scores für Körpergewicht, BMI und Körpergröße) nach 24 Wochen Behandlung sowie Parameter für die Pankreasfunktion wie z. B. fäkale Elastase-1. Daten für den FEV_1-Wert in Prozent des Sollwerts (explorativer Endpunkt) lagen für 3 Patienten in der Ivacaftor-Gruppe mit 50 mg und 17 Patienten in der Behandlungsgruppe mit 75 mg vor.

Die mittlere (± SD) absolute Veränderung (gegenüber Baseline) insgesamt (für beide Ivacaftor-Behandlungsgruppen zusammen) für den BMI zu Woche 24 betrug 0,32 kg/m^2 (0,54) und die mittlere (± SD) Gesamtveränderung des Z-Scores für den BMI nach Lebensalter betrug 0,37 (0,42). Die mittlere (± SD) Gesamtveränderung des Z-Scores für die Körpergröße nach Lebensalter betrug –0,01 (0,33). Die mittlere (± SD) Gesamtveränderung der fäkalen Elastase-1 (n = 27) gegenüber dem Ausgangswert betrug 99,8 µg/g Stuhl (138,4). 6 Patienten mit Ausgangswerten unter 200 µg/g Stuhl erreichten bis Woche 24 einen Wert von ≥ 200 µg/g Stuhl. Die mittlere (± SD) Gesamtveränderung des FEV_1-Werts in Prozent des Sollwerts gegenüber dem Ausgangswert betrug zu Woche 24 (explorativer Endpunkt) 1,8 % (17,81).

Studie 770-124: Studie an pädiatrischen CF-Patienten im Alter von unter 24 Monaten

Die Pharmakokinetik und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter von 1 Monat bis weniger als 24 Monaten wurden in einer 24-wöchigen (nur Teil B) offenen einarmigen klinischen Studie untersucht, in die 19 Patienten im Alter von 12 Monaten bis weniger als 24 Monaten (Durchschnittsalter 15,2 Monate zu Studienbeginn), 11 Patienten im Alter von 6 Monaten bis weniger als 12 Monaten, 6 Patienten im Alter von 4 Monaten bis weniger als 6 Monaten und 7 Patienten (Teil A/B) im Alter von 1 Monat bis weniger als 4 Monaten aufgenommen und entsprechend ihres Alters und Körpergewichts mit Ivacaftor behandelt wurden. Das Durchschnittsalter bei Studienbeginn in jeder Kohorte lag bei 15,2 Monaten, 9,0 Monaten, 4,5 Monaten bzw. 1,9 Monaten.

Der primäre Endpunkt in Teil B und Teil A/B war die Sicherheit bis einschließlich Woche 24. Die Pharmakokinetik und die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline über 24 Behandlungswochen waren sekundäre Endpunkte (siehe „Pharmakodynamische Wirkungen"). Tertiäre Endpunkte umfassten Wirksamkeitsmessungen wie z. B. die fäkale Elastase-1 und Wachstumsparameter.

Bei Patienten im Alter von 1 Monat bis weniger als 24 Monaten, für die sowohl Ausgangswerte als auch Werte von Woche 24 zur Verfügung standen, sind die Z-Scores für das mittlere (SD) Körpergewicht nach Alter, die Körpergröße nach Alter und das Körpergewicht nach Körpergröße in ***Tabelle 10*** angegeben.

Bei den Patienten im Alter von 1 Monat bis weniger als 24 Monaten wiesen von den 24 Patienten, die zu Studienbeginn Pankreas-insuffizient waren (definiert als Fäkale-Elastase-1-Werte < 200 µg/g), 14 Fäkale-Elastase-1-Werte von über 200 µg/g in Woche 24 auf. In der Gesamtpopulation von Teil B und Teil A/B betrug der mediane (min., max.) Fäkale-Elastase-1-Wert (µg/g) 55,5 (7,5; 500,0) zu Studienbeginn. Die mediane (min., max.) absolute Veränderung des Fäkale-Elastase-1-Werts gegenüber dem Ausgangswert (n = 40) bis Woche 24 (n = 33) betrug 126,0 (-23,0; 423,5).

Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten bei Patienten ab 12 Jahren wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien (die Patienten waren heterozygot für die *F508del*-Mutation und hatten eine Minimalfunktionsmutation auf dem zweiten Allel, n = 403) bzw. aktivkontrollierten Studien (die Patienten waren homozygot für die *F508del*-Mutation, n = 107, oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und einer Gating-Mutation oder einer mit CFTR-Restaktivität assoziierten Mutation auf dem zweiten Allel, n = 258) nachgewiesen. Die Dauer der Studien betrug 24 (Studie 445-102), 4 (Studie 445-103) bzw. 8 Wochen (Studie 445-104). Die Patienten aus allen Studien konnten an unverblindeten Rollover-Langzeit-Verlängerungsstudien teilnehmen (Studie 445-105 oder Studie 445-110).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten bei Patienten ab 6 Jahren mit einer Nicht-*F508del-CFTR*-Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor anspricht, wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie (n = 307) und in einer retrospektiven Beobachtungsstudie (CFD-016, n = 422) zur Auswertung der klinischen Ergebnisse im medizinischen Versorgungsalltag nachgewiesen.

Weitere Daten sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zu entnehmen.

Kinder und Jugendliche

Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Die Pharmakokinetik und Sicherheit bei Patienten im Alter von 6 Jahren bis unter 12 Jahren (n = 66) und bei Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren (n = 75), die mindestens eine *F508del*-Mutation aufweisen, wurde in zwei 24-wöchigen offenen Studien untersucht (Studie 445-106 und Studie 445-111). Weitere Daten sind der Fachinformation von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zu entnehmen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kalydeco eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen

Tabelle 10: Wirkung von Ivacaftor auf die Wachstumsparameter von Patienten von 1 Monat bis weniger als 24 Monaten mit Ausgangswerten und Werten von Woche 24

Parameter	Anzahl Patienten	Baseline		Absolute Veränderung in Woche 24	
		Mittelwert (SD)	Median (min., max.)	Mittelwert (SD)	Median (min., max.)
Z-Score Körpergewicht nach Alter	41	0,00 (0,94)	0,07 [–1,93; 1,79]	0,45 (0,64)	0,30 [–0,54; 2,66]
Z-Score Körpergröße nach Alter	40	–0,03 (1,11)	–0,03 [–1,99; 2,79]	0,44 (0,92)	0,52 [–1,81; 3,38]
Z-Score Körpergewicht nach Körpergröße	40	0,07 (1,02)	0,14 [–1,72; 2,16]	0,32 (0,99)	0,32 [–2,04; 2,22]

Altersklassen bei zystischer Fibrose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Ivacaftor ist bei gesunden erwachsenen Probanden und CF-Patienten vergleichbar.

Nach oraler Einmalgabe von 150 mg an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme lag der Mittelwert (± SD) der AUC und der C_{max} bei 10,60 (5,26) µg·h/ml bzw. bei 0,768 (0,233) µg/ml. Bei Gabe alle 12 Stunden wurden die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ivacaftor innerhalb von 3 bis 5 Tagen erreicht, mit einem Kumulationsquotienten von 2,2 bis 2,9.

Resorption

Nach oraler Mehrfachgabe von Ivacaftor nahm die Ivacaftor-Exposition bei einer Dosierung von 25 mg alle 12 Stunden bis 450 mg alle 12 Stunden generell mit der Dosis zu. Bei Gabe mit einer fetthaltigen Mahlzeit stieg die Ivacaftor-Exposition um etwa das 2,5- bis 4-Fache an. Die AUC zeigte bei kombinierter Anwendung mit Tezacaftor und Elexacaftor einen ähnlichen Anstieg (um etwa das 3-Fache bzw. das 2,5- bis 4-Fache). Daher sollte Ivacaftor als Monotherapie oder in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Die mediane (Bereich) t_{max} beträgt ungefähr 4,0 (3,0; 6,0) Stunden nach Nahrungsaufnahme.

Ivacaftor-Granulat (zwei 75-mg-Beutel) hatte eine vergleichbare Bioverfügbarkeit wie die 150-mg-Tablette, wenn die Einnahme bei gesunden erwachsenen Probanden in Verbindung mit einer fetthaltigen Mahlzeit erfolgte. Der Quotient der geometrischen Least-Square-Mittelwerte (90 % KI) für das Granulat im Verhältnis zu den Tabletten betrug 0,951 (0,839; 1,08) für die $AUC_{0-\infty}$ und 0,918 (0,750; 1,12) für C_{max}. Der Einfluss einer Mahlzeit auf die Resorption von Ivacaftor ist bei beiden Formulierungen, d. h. Tabletten und Granulat, ähnlich.

Verteilung

Ivacaftor wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an alpha 1-saures Glycoprotein und Albumin. Ivacaftor bindet nicht an menschliche Erythrozyten.

Nach oraler Gabe von 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden über 7 Tage an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert (± SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen 353 l (122).

Biotransformation

Ivacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird Ivacaftor primär durch CYP3A metabolisiert. M1 und M6 sind beim Menschen die beiden Hauptmetaboliten von Ivacaftor. M1 besitzt ungefähr ein Sechstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird als pharmakologisch aktiv angesehen. M6 besitzt weniger als ein Fünfzigstel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird nicht als pharmakologisch aktiv angesehen.

Die Wirkung des heterozygoten CYP3A4*22-Genotyps auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor entspricht der Wirkung der gleichzeitigen Anwendung eines schwachen CYP3A4-Inhibitors, welche klinisch nicht relevant ist. Eine Dosisanpassung von Ivacaftor,Tezacaftor oder 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 oraler Gabe an gesunde Probanden wurde der größte Teil von Ivacaftor (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert. Die Hauptmetaboliten M1 und M6 machten ungefähr 65 % der eliminierten Gesamtdosis aus, und zwar 22 % als M1 und 43 % als M6. Ivacaftor wurde in vernachlässigbarem Umfang als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin ausgeschieden. Nach Einmalgabe nach Nahrungsaufnahme betrug die scheinbare terminale Halbwertszeit ungefähr 12 Stunden. Die scheinbare Clearance (CL/F) von Ivacaftor war bei gesunden Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Der CL/F-Mittelwert (± SD) für eine Einzeldosis von 150 mg bei gesunden Probanden betrug 17,3 (8,4) l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Ivacaftor ist in Bezug auf die Zeit bzw. den Dosisbereich von 25 mg bis 250 mg im Allgemeinen linear.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion
Nach Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Ivacaftor wiesen erwachsene Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) im Vergleich zu anhand demographischer Angaben zugeordneten gesunden Probanden eine ähnliche Ivacaftor-C_{max} (Mittelwert [± SD] von 0,735 [0,331] µg/ml), jedoch einen ungefähr 2-fachen Anstieg der Ivacaftor-$AUC_{0-\infty}$ (Mittelwert [± SD] von 16,80 [6,14] µg·h/ml) auf. Simulationen für die Vorhersage der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor im Steady-State zeigten, dass die Reduktion der Dosis von 150 mg alle 12 Stunden auf 150 mg einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu vergleichbaren C_{min}-Werten im Steady-State führen würde, wie man sie mit einer Dosis von 150 mg alle 12 Stunden bei Erwachsenen ohne eingeschränkte Leberfunktion erreicht.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) zeigte sich nach Mehrfachgabe von Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor über 10 Tage ein Anstieg der Ivacaftor-AUC um etwa 50 %.

Zu den Auswirkungen einer stark eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor oder einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wurden keine Studien durchgeführt. Die Höhe des Expositionsanstiegs bei diesen Patienten ist unbekannt, aber es ist davon auszugehen, dass die Exposition höher sein dürfte als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion.

Hinweise zur richtigen Dosierung und Dosisanpassung siehe ***Tabelle 3*** in Abschnitt 4.2.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Pharmakokinetische Studien mit Ivacaftor wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht durchgeführt. In einer humanpharmakokinetischen Studie fand sich eine minimale Elimination von Ivacaftor und seinen Metaboliten mit dem Urin (lediglich 6,6 % der Gesamtradioaktivität wurden im Urin wiedergefunden). Die Ausscheidung von Ivacaftor als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin war vernachlässigbar (weniger als 0,01 % nach oraler Einmalgabe von 500 mg).

Für Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion werden keine Dosisanpassungen empfohlen. Allerdings wird bei der Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Ethnie
Die Ethnie hatte keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor, wie eine populationspharmakokinetische Analyse von weißhäutigen (n = 379) und nicht weißhäutigen (n = 29) Patienten zeigte.

Geschlecht
Die pharmakokinetischen Parameter von Ivacaftor sind bei Männern und Frauen vergleichbar.

Ältere Patienten
Die klinischen Studien mit Ivacaftor als Monotherapie schlossen keine ausreichende Zahl von Patienten ab 65 Jahren ein, um feststellen zu können, ob die pharmakokinetischen Parameter denen von jüngeren Erwachsenen ähnlich sind oder nicht.

Kinder und Jugendliche
Die auf Grundlage der in Studien der Phase 2 und 3 beobachteten Ivacaftor-Spiegel prognostizierte und mithilfe einer Kompartimentanalyse bestimmte Exposition gegenüber Ivacaftor ist in ***Tabelle 11*** auf Seite 15 nach Altersgruppen aufgelistet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

Schwangerschaft und Fertilität

Ivacaftor war mit geringfügigen Abnahmen der Samenbläschengewichte, einer Abnahme des Gesamtfertilitätsindex und der Anzahl der Trächtigkeiten bei weiblichen Tieren, die mit behandelten männlichen Tieren gepaart wurden, sowie mit einer signifikanten Abnahme der Zahl von Corpora lutea und Implantationsstellen mit einer daraus resultierenden Abnahme der durchschnittlichen Wurfgröße und der durchschnittlichen Zahl lebensfähiger Embryonen pro Wurf bei den behandelten weiblichen Tieren verbunden. Der NOAEL (*no observed adverse effect level*) für die Fertilitätsergebnisse liegt bei einer Expositionshöhe von ungefähr dem 4-Fachen der systemischen

Tabelle 11: Mittlere (± SD) Exposition gegenüber Ivacaftor nach Altersgruppe

Altersgruppe	Dosis	$C_{min, ss}$ (µg/ml)	$AUC_{0-12\ h, ss}$ (µg·h/ml)
zwischen 1 Monat und weniger als 2 Monaten (≥ 3 kg)*	13,4 mg alle 24 Std.	0,300 (0,221)†	5,84 (2,98)†
zwischen 2 und weniger als 4 Monaten (≥ 3 kg)*	13,4 mg alle 12 Std.	0,406 (0,266)†	6,45 (3,43)†
zwischen 4 und weniger als 6 Monaten (≥ 5 kg)*	25 mg alle 12 Std	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
zwischen 6 und weniger als 12 Monaten (≥ 5 kg bis < 7 kg)‡	25 mg alle 12 Std.	0,336	5,41
zwischen 6 und weniger als 12 Monaten (7 kg bis < 14 kg)	50 mg alle 12 Std.	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
zwischen 12 und weniger als 24 Monaten (7 kg bis < 14 kg)	50 mg alle 12 Std.	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
zwischen 12 und weniger als 24 Monaten (≥ 14 kg bis < 25 kg)	75 mg alle 12 Std.	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2- bis 5-Jährige (< 14 kg)	50 mg alle 12 Std.	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2- bis 5-Jährige (≥ 14 kg bis < 25 kg)	75 mg alle 12 Std.	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6- bis 11-Jährige§ (≥ 14 kg bis < 25 kg)	75 mg alle 12 Std.	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6- bis 11-Jährige§ (≥ 25 kg)	150 mg alle 12 Std.	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12- bis 17-Jährige	150 mg alle 12 Std.	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Erwachsene (≥ 18-Jährige)	150 mg alle 12 Std.	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

* Patienten im Alter zwischen 1 Monat und weniger als 6 Monaten hatten ein Gestationsalter von ≥ 37 Wochen.

† Die Expositionsdaten von Patienten im Alter zwischen 1 Monat und weniger als 4 Monaten sind Schätzwerte auf der Grundlage von Simulationen des physiologisch basierten PK-Modells unter Verwendung von Daten der genannten Altersgruppe.

‡ Die Werte basieren auf den Daten eines einzelnen Patienten; die Standardabweichung ist nicht angegeben.

§ Die Expositionsdaten von 6- bis 11-Jährigen sind Schätzwerte auf der Grundlage von Simulationen des populationspharmakokinetischen Modells unter Verwendung von Daten, die für diese Altersgruppe gewonnen wurden.

Exposition von Ivacaftor und seinen Metaboliten bei Erwachsenen nach Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie in der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (MRHD, *maximum recommended human dose*). Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde ein Übertritt von Ivacaftor in die Plazenta beobachtet.

Peri- und postnatale Entwicklung

Ivacaftor senkte die Überlebens- und Laktationsindizes und führte zu einer Abnahme der Körpergewichte der Jungtiere. 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 nach Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie bei Erwachsenen in der MRHD.

Studien an juvenilen Tieren

Bei juvenilen Ratten mit Exposition gegenüber Ivacaftor ab dem 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt, die das 0,22-Fache der MRHD betrug, basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Metaboliten bei Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde weder bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Trächtigkeitstag mit Ivacaftor behandelt worden waren, noch bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer Ivacaftor-Exposition unterlagen, noch bei 7 Wochen alten Ratten und auch nicht bei 3,5 bis 5 Monate alten Hundewelpen, die mit Ivacaftor behandelt wurden, beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Hypromelloseacetatsuccinat
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Mannitol (Ph. Eur.)
Sucralose
Natriumdodecylsulfat (E 487)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Die Mischung ist nach dem Mischen nachweislich 1 Stunde 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 biaxial orientiertem Polyethylenterephthalat/Polyethylen/Folie/Polyethylen (BOPET/PE/Folie/PE)

Kalydeco 13,4 mg Granulat im Beutel, Kalydeco 25 mg Granulat im Beutel, Kalydeco 50 mg Granulat im Beutel und Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel

Packung mit 56 Beuteln (enthält 4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln)

Kalydeco 13,4 mg Granulat im Beutel, Kalydeco 59,5 mg Granulat im Beutel und Kalydeco 75 mg Granulat im Beutel

Packung mit 28 Beuteln (enthält 4 Walletpackungen mit jeweils 7 Beuteln).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/782/003
EU/1/12/782/004
EU/1/12/782/006
EU/1/12/782/008
EU/1/12/782/009
EU/1/12/782/010
EU/1/12/782/011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Juli 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

04.2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Sonnenstr. 19
80331 München
Tel.: +49 89 20 602 9900

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt