

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kalydeco 75 mg Filmtabletten
Kalydeco 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Kalydeco 75 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 75 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 83,6 mg Lactose-Monohydrat.

Kalydeco 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Ivacaftor.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 167,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Kalydeco 75 mg Filmtabletten

Hellblaue ovale Filmtabletten, auf der einen Seite mit dem Aufdruck „V 75“ in schwarzer Tinte und auf der anderen Seite unbedruckt (12,7 mm x 6,8 mm in abgewandelter Tablettenform).

Kalydeco 150 mg Filmtabletten

Hellblaue ovale Filmtabletten, auf der einen Seite mit dem Aufdruck „V 150“ in schwarzer Tinte und auf der anderen Seite unbedruckt (16,5 mm x 8,4 mm in abgewandelter Tablettenform).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco-Tabletten werden angewendet:

- als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die min-

destens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben (siehe Abschnitt 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 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.

Dosierung

Die Dosierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren sollte entsprechend den Angaben in **Tabelle 1** erfolgen.

Die Morgen- und Abenddosis ist im Abstand von etwa 12 Stunden mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen (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 soll die Dosis von Ivacaftor wie in **Tabelle 2** auf Seite 2 angegeben angepasst werden. Die

Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung) sind nur sehr wenige Daten verfügbar. Eine Dosisanpassung speziell für diese Patientengruppe ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) soll die Dosis von Ivacaftor wie in **Tabelle 3** auf Seite 2 angegeben angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

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, in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern unter 6 Jahren 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.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen

Alter/Körpergewicht	Morgendosis	Abenddosis
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg	Eine Tablette Ivacaftor 75 mg
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination with Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/Elexacaftor 50 mg	Eine Tablette Ivacaftor 75 mg
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
12 Jahre und älter	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

Alter/Körpergewicht	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren*
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis Ivacaftor.
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Tag: – Morgens eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg am ersten Tag – Morgens eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis Ivacaftor.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Abwechselnd jeden Tag: – Morgens eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg am ersten Tag – Morgens eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis Ivacaftor.
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Tag: – Morgens eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg am ersten Tag – Morgens eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis Ivacaftor.
Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Tag: – Morgens zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/Elexacaftor 50 mg am ersten Tag – Morgens eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen Keine Abenddosis Ivacaftor.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Abwechselnd jeden Tag: – Morgens zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg am ersten Tag – Morgens eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Keine Abenddosis Ivacaftor..	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen Keine Abenddosis Ivacaftor.
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Tag: – Morgens zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg am ersten Tag – Morgens eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Keine Abenddosis Ivacaftor.	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis Ivacaftor.

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

Alter/Körpergewicht	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. 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 eine Tablette Ivacaftor 150 mg am Morgen jedes zweiten Tages oder weniger häufig einnehmen, je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit. Keine Abenddosis Ivacaftor.
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen. 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 eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen, je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit. Keine Abenddosis Ivacaftor.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle 3

Alter/Körpergewicht	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. 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 eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen, je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit. Keine Abenddosis Ivacaftor.
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. 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 eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen, je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit. Keine Abenddosis Ivacaftor.
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 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: zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/Elexacaftor 50 mg am Morgen • Tag 2: eine Tablette Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/Elexacaftor 50 mg am Morgen. Danach ist die alternierende Dosis von Tag 1 und Tag 2 fortzusetzen. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 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: zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg am Morgen • Tag 2: eine Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg am Morgen. Danach ist die alternierende Dosis von Tag 1 und Tag 2 fortzusetzen. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.
12 Jahre und älter	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: zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg am Morgen • Tag 2: eine Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg am Morgen. Danach ist die alternierende Dosis von Tag 1 und Tag 2 fortzusetzen. Keine Abenddosis Ivacaftor.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerkleinert oder zerbrochen werden, denn es liegen derzeit keine klinischen Daten vor, die andere Arten der Anwendung unterstützen.

Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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 770-110 wurden nur Patienten mit CF aufgenommen, welche eine G551D-, G1244E-, G1349D-, G178R-, G551S-, S1251N-, S1255P-, S549N-, S549R-Gating-Mutation (Klasse III), G970R- oder R117H-Mutation in mindestens einem Allel des CFTR-Gens aufwiesen (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 FEV₁ 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 FEV₁ (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird die Anwendung von Ivacaftor als Monotherapie bei diesen Patienten nicht empfohlen.

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).

Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor sollte Patienten mit CF, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine zweite *CFTR*-Mutation aufweisen, die nicht in Abschnitt 4.1 genannt ist, nicht gegeben werden.

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/Elxacaftor 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 Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor erhielten. Bei Patienten, die Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor 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 bekannter Lebererkrankung oder anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen durch Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen. Bei signifikanten An-

stiegen 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 oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Diese Patienten sollen nicht mit Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor behandelt werden (siehe **Tabelle 3** in Abschnitt 4.2 sowie Abschnitte 4.8 und 5.2).

Bei Patienten ab 6 Jahren mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird die Anwendung von Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor 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/Elxacaftor, 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).

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/Elxacaftor 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/Elxacaftor 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/Elxacaftor 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 von Ivacaftor 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, Tezacaftor und Elxacaftor 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 und Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor und 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 Galactoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Hydroxymethylivacaftor (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 starken CYP3A-Inhibitoren wie Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin wird eine Reduktion der Ivacaftor-Dosis empfohlen (siehe **Tabelle 2** in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4).

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 Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol, Erythromycin und Verapamil einnehmen, wird eine Reduktion der Ivacaftor-Dosis empfohlen (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 Permeabi-

lität 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 kann 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 unter Ivacaftor 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 zeigt die Nebenwirkungen, die unter einer Ivacaftor-Monotherapie im Rahmen von (placebokontrollierten und nicht kontrollierten) klinischen Studien mit einer Ivacaftor-Expositionsdauer zwischen 16 Wochen und 144 Wochen auftraten. Weitere Nebenwirkungen, die unter Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor und/oder in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beobachtet wurden, sind auch in **Tabelle 4** aufgeführt. 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 mit Ivacaftor als Monotherapie 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 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 zwei Patienten (0,4 %) unter Placebo setzten die Behandlung wegen erhöhter Transaminasen

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	Depression	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
	Übelkeit*	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 berichtet.

† Nebenwirkung und Häufigkeit wurden in klinischen Studien mit Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/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.

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/

Elxacaftor betrugten diese Anteile 1,5 %, 2,5 % und 7,9 % bei den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor 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/Elxacaftor behandelten Patienten 10,9 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 4,0 %.

Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Behandlungsabbruch aufgrund erhöhter Transaminasenwerte berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Hautausschläge

In Studie 445-102 betrug die Inzidenz von Hautausschlägen (z. B. Hautausschlag, juckender Hautausschlag) 10,9 % bei den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor 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/Elxacaftor behandelten Patienten und 4,8 % bei Männern sowie 8,3 % bei Frauen unter den mit Placebo behandelten Patienten. Unter den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor 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 x ULN 10,4 % bei den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor 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/Elxacaftor 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/Elxacaftor behandelten Patienten (Ausgangswert: 113 mmHg systolisch und 69 mmHg diastolisch) und 0,9 mmHg bzw. 0,5 mmHg bei den mit Placebo behandelten Patienten (Ausgangswert: 114 mmHg systolisch und 70 mmHg diastolisch).

Der Anteil der Patienten, die mindestens zweimal einen systolischen Blutdruck > 140 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck > 90 mmHg hatten, betrug 5,0 % bzw. 3,0 % bei den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor 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 von Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung) stimmt bei Kindern und Jugendlichen 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 placebo-kontrollierten 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 Ausgangsniveau 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 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 x ULN und AST > 3 bis < 5 x 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. Dosen von Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg und Ivacaftor 150 mg wurden in klinischen Studien bei Kindern im Alter zwischen 6 und weniger als

12 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 bis < 40 kg nicht untersucht.

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 x ULN bei 1,4 %, 4,3 % bzw. 10,0 %. Keiner der mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten hatte einen Transaminasenanstieg > 3 x ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 x 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/Elxacaftor

Die Sicherheitsdaten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor wurden in den Studien 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 und 445-111 bei 228 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 x ULN 0,0 %, 1,5 % bzw. 10,6 %. Von den mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor behandelten Patienten hatte keiner einen Transaminasenanstieg > 3 x ULN, der mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins > 2 x ULN assoziiert war, und kein Patient brach die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen ab (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Altersgruppe	n	% Patienten mit > 3 x ULN	% Patienten mit > 5 x ULN	% Patienten mit > 8 x 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)

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 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.

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 gegenüber 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 (\pm 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.

Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor

In Studie 661-106 (Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation waren) betrug der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 $-10,1$ mmol/l (95 % KI: $-11,4$; $-8,8$).

In Studie 661-108 (Patienten, die heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine zweite, mit einer CFTR-Restaktivität assoziierte Mutation waren) betrug der Behandlungsunterschied bei der mittleren absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 8 $-9,5$ mmol/l (95 % KI: $-11,7$; $-7,3$) zwischen Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor und Placebo sowie $-4,5$ mmol/l (95 % KI: $-6,7$; $-2,3$) zwischen Ivacaftor und Placebo.

In Studie 661-115 (Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die homozygot oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine zweite Mutation mit CFTR-Restaktivität waren) betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline während der Behandlung in Woche 8: $-12,3$ mmol/l (95 %-KI: $-15,3$; $-9,3$) in der Tezacaftor/Ivacaftor-Gruppe.

Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

In Studie 445-102 (Patienten mit einer *F508del*-Mutation auf einem Allel und einer Mutation auf dem zweiten Allel, für die entweder keine Produktion eines CFTR-Proteins vorhergesagt wird oder die zu einem CFTR-Protein führt, das kein Chlorid transportiert und *in vitro* nicht auf Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor anspricht [Minimalfunktionsmutation]) betrug der Behandlungsunterschied unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 24 $-41,8$ mmol/l (95 %-KI: $-44,4$; $-39,3$).

In Studie 445-103 (Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind) betrug der Behandlungsunterschied unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline in Woche 4 $-45,1$ mmol/l (95 %-KI: $-50,1$; $-40,1$).

In Studie 445-104 (Patienten, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine Mutation auf dem zweiten Allel hatten, die zu einem Gating Defekt führt oder mit CFTR-Restaktivität assoziiert ist) betrug der Behandlungsunterschied unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur Kontrollgruppe (Ivacaftor-Monotherapie-Gruppe oder Gruppe mit Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor) bei der mittleren absoluten Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline bis einschließlich Woche 8 $-23,1$ mmol/l (95 % KI: $-26,1$; $-20,1$).

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

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

In Studie 445-116 (Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine Minimalfunktions-

mutation sind), betrug der mittlere Behandlungsunterschied zwischen der Gruppe mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor und der Placebo-Gruppe für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber-Baseline bis einschließlich Woche 24 -51,2 mmol/l (95 %-KI: -55,3; -47,1).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kalydeco 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 FEV₁ ≥ 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 FEV₁ 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 FEV₁ 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 FEV₁ von weniger als 70 % des Sollwerts.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt in beiden Studien war die mittlere absolute Änderung des FEV₁ in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Behandlungswoche 24.

Der Behandlungsunterschied zwischen Ivacaftor und Placebo bei der mittleren absoluten Änderung (95 % KI) des FEV₁ 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 FEV₁ 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 FEV₁ (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 FEV₁ 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 FEV₁ 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 FEV₁ in Prozent des Sollwerts von Baseline bis Woche 24 bei Patienten mit einem FEV₁ 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 6** 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 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

Tabelle 6: Wirkung von Ivacaftor auf weitere Wirksamkeitsendpunkte in den Studien 770-102 und 770-103

Endpunkt	Studie 770-102		Studie 770-103	
	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
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))

Kalydeco® 75 mg /-150 mg Filmtabletten

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- $FEV_1 \geq 40\%$ 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 7** 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 (\pm 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) 10,4 % (13,2 %). Bei der Nachkontrolle 4 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Ivacaftor betrug die mittlere (\pm 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 (\pm 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 (\pm 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, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Pha-

Tabelle 7: Wirkung von Ivacaftor auf die Wirksamkeitsvariablen der Gesamtpopulation und für spezifische *CFTR*-Mutationen

Absolute Veränderung des FEV_1 in Prozent des Sollwerts	BMI (kg/m ²)	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
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75; -34)	8 (-1; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82; -79)	20 (3; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65; -35)	8 (-1; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 [†]	3 [†]
<i>G970R</i> [#] (4)	-6 (-16; -2)	3 (-1; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84; -7)	9 (-20; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82; -74)	3 (-1; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93; -53)	11 (-2; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 ^{††} (-71; -54)	5 (-3; 13)

^{*} 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.

se 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 8 auf Seite 11 zeigt die Ergebnisse der mittleren (\pm 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 (\pm 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 (\pm 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.

Bei Patienten in der Placebo/Ivacaftor-Gruppe von Studie 770-102 war die auf das Jahr umgerechnete Rate an Lungenerkrankungen 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

Tabelle 8: Wirkung von Ivacaftor auf das FEV₁ 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.

(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 Lungenexazerbationen 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 Lungenexazerbationen 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 FEV₁ 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 FEV₁ 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 FEV₁ 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 FEV₁ 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 in Bezug auf die Zeit bis zur ersten Lungenexazerbation beobachtet. Behandlungsunterschiede wurden in Bezug auf die absolute Veränderung des Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R bis einschließlich Woche 24 festgestellt (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).

Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF ab 12 Jahren wurde in zwei klinischen Studien untersucht: in einer 24-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 504 Patienten, die für die F508del-Mutation homozygot waren (Studie 661-106), und in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und Ivacaftor-kontrollierten Crossover-Studie mit 2 Behandlungsperioden, 3 Behandlungen und 8 Wochen Dauer mit 244 Patienten, die für die F508del-Mutation und eine zweite, mit CFTR-Restaktivität assoziierte Mutation heterozygot waren (Studie 661-108). Die

Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der Kombinationsbehandlung bei beiden Patientenpopulationen wurde auch in einer 96-wöchigen unverblindeten Rollover-Langzeit-Verlängerungsstudie (Studie 661-110) untersucht. Weitere Daten sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Tezacaftor/Ivacaftor zu entnehmen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren wurde in drei randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studien nachgewiesen. Eine davon war placebokontrolliert (die Patienten waren heterozygot für die F508del-Mutation und hatten eine Minimalfunktionsmutation auf dem zweiten Allel, n = 403) und zwei waren aktiv-kontrolliert (die Patienten waren homozygot für die F508del-Mutation mit einer Gating-Mutation oder einer mit CFTR-Restaktivität assoziierten Mutation auf dem zweiten Allel, n = 258). 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). Weitere Daten sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zu entnehmen.

Kinder und Jugendliche

Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittleres Alter 8,6 Jahre) wurde in einer 8-wöchigen, doppelblinden, klinischen Prüfung der Phase 3 (Studie 661-115) an 67 Patienten untersucht, die im Verhältnis 4:1 entweder auf Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder auf eine verblindete Gruppe randomisiert wurden. 42 Patienten waren homozygot für die F508del-Mutation (F/F) und 12 waren heterozygot für F508del-Mutation und eine zweite Mutation, die mit einer CFTR-Restaktivität verbunden war (F/Rf). Die Patienten konnten an einer 96-wöchigen unverblindeten Rollover-Studie teilnehmen (Studie 661-116 Teil A). Für zusätzliche Informationen wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Tezacaftor/Ivacaftor verwiesen.

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 445-116). Weitere Daten sind der Fachinformation von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zu entnehmen.

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 (\pm SD) der AUC und der C_{\max} bei 10,60 (5,26) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bzw. bei 0,768 (0,233) $\mu\text{g}/\text{ml}$. 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 Tezacaftor/Ivacaftor oder 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 Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden über 7 Tage an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert (\pm SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen 353 l (122 l).

Biotransformation

Ivacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* erhobene 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 Fünftel 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, und Elexacaftor wird nicht für erforderlich gehalten. Es wird erwartet, dass die Wirkung bei Patienten mit dem homozygoten CYP3A4*22-

Genotyp stärker ist. Es liegen jedoch keine Daten für solche Patienten vor.

Elimination

Nach 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 (\pm 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 [\pm SD] von 0,735 [0,331] $\mu\text{g}/\text{ml}$), jedoch einen ungefähr 2-fachen Anstieg der Ivacaftor- $AUC_{0-\infty}$ (Mittelwert [\pm SD] von 16,80 [6,14] $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) 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 Tezacaftor und Ivacaftor oder 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 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 mit Ivacaftor-Monotherapie fand sich eine minimale Elimination von Ivacaftor und seinen Metaboliten mit dem Urin (lediglich 6,6 % der Gesamtradioaktivität wurden im Urin wieder-

gefunden). 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 \leq 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 weißhütigen ($n = 379$) und nicht weißhütigen ($n = 29$) Patienten zeigte.

Geschlecht

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

Ältere Patienten

Die klinischen Studien mit Ivacaftor 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.

Die pharmakokinetischen Parameter von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor bei älteren Patienten (65–72 Jahre) sind vergleichbar mit denen jüngerer Patienten.

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 9** auf Seite 13 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 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

Tabelle 9: 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.

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

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Hypermelloseacetatsuccinat
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat (E 487)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)
Carnaubawachs

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Konzentrierte Ammoniak-Lösung

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tiefzieh-Blisterpackung (PolyChlorTriFluor-Ethylen [PCTFE]/Folie) oder Flasche aus PolyEthylen Hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylenverschluss mit folienbeschichteter Induktionsversiegelung und Molekularsieb-Trockenmittel

Kalydeco 75 mg Filmtabletten

Die folgenden Packungsgrößen stehen zur Verfügung:

- Blisterkartenpackung mit 28 Filmtabletten

Kalydeco 150 mg Filmtabletten

Die folgenden Packungsgrößen stehen zur Verfügung:

- Blisterkartenpackung mit 28 Filmtabletten
- Blisterpackung mit 56 Filmtabletten
- Flasche mit 56 Filmtabletten

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/1/12/782/001
EU/1/12/782/002
EU/1/12/782/005
EU/1/12/782/007

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

05.2024

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

