

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 100 mg/125 mg Filmtabletten
Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Orkambi 100 mg/125 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Orkambi 100 mg/125 mg Filmtabletten
Rosafarbene ovale Tabletten (Abmessungen: 14 x 7,6 x 4,9 mm) mit dem Aufdruck „1V125“ in schwarzer Tinte auf einer Seite.

Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten
Rosafarbene ovale Tabletten (Abmessungen: 14 x 8,4 x 6,8 mm) mit dem Aufdruck „2V125“ in schwarzer Tinte auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orkambi-Tabletten sind angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(*CFTR*)-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Orkambi sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der CF verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen der *F508del*-Mutation auf beiden Allelen des *CFTR*-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen.

Dosierung

Siehe **Tabelle 1**

Mit der Behandlung kann an jedem beliebigen Tag der Woche begonnen werden.

Dieses Arzneimittel sollte mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine fetthaltige Zwischenmahlzeit ist direkt vor oder direkt nach der Dosis einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Vergessene Dosis

Sind seit der ausgelassenen Dosis weniger als 6 Stunden vergangen, sollte die vorgesehene Dosis mit einer fetthaltigen Mahlzeit nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten. Es darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Inhibitoren

Wenn bei Patienten, die aktuell Orkambi einnehmen, eine Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren begonnen wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings sollte bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, bei der Einleitung der Behandlung in der ersten Behandlungswoche die Dosis auf eine Tablette täglich reduziert werden, um die Induktionswirkung von Lumacaftor im Steady State zu berücksichtigen. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe **Tabelle 2**).

Wenn die Behandlung länger als eine Woche unterbrochen und dann wieder aufgenommen wird, während der Patient starke CYP3A-Inhibitoren einnimmt, sollte die Dosis in der ersten Behandlungswoche nach Wiederaufnahme der Therapie auf eine Tablette täglich reduziert werden (siehe **Tabelle 2**). Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis empfohlen.

Zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor, die Exposition ist voraussichtlich jedoch höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Orkambi nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung der Behandlung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht in einer reduzierten Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Zu Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion siehe **Tabelle 3**.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten unzerkaut zu schlucken. Die Patienten sollen die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder auflösen.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Jahren

Alter	Stärke	Dosis (alle 12 Stunden)	
		Morgens	Abends
6 bis < 12 Jahre	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg	2 Tabletten	2 Tabletten
Ab 12 Jahren	Lumacaftor 200 mg/ Ivacaftor 125 mg	2 Tabletten	2 Tabletten

Tabelle 2: Behandlungseinleitung bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen

Alter	Stärke	Woche 1 der Behandlung	Ab Woche 2
6 bis < 12 Jahre	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg	1 Tablette pro Tag	Ab Tag 8 sollte die empfohlene Tagesdosis angewendet werden
Ab 12 Jahren	Lumacaftor 200 mg/ Ivacaftor 125 mg		

Tabelle 3: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

Alter	Stärke	Gesamttagessdosis			
		Mäßig (Child-Pugh Klasse B)		Stark (Child-Pugh Klasse C)	
		Morgens	Abends	Morgens	Abends
6 bis < 12 Jahre	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg	2 Tabletten	1 Tablette	1 Tablette oder weniger oft*	1 Tablette oder weniger oft*
Ab 12 Jahren	Lumacaftor 200 mg/ Ivacaftor 125 mg				

* Das Dosierungsintervall sollte je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit angepasst werden. Die Häufigkeit der Morgen- und Abenddosis kann reduziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

CF-Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Lumacaftor/Ivacaftor ist nicht wirksam bei CF-Patienten mit der F508del-Mutation auf einem Allel plus einem zweiten Allel mit einer Mutation, die voraussichtlich zu einer fehlenden CFTR-Produktion führt, oder die *in vitro* auf Ivacaftor nicht anspricht (siehe Abschnitt 5.1).

CF-Patienten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) im CFTR-Gen

Lumacaftor/Ivacaftor wurde nicht bei CF-Patienten untersucht, die eine Gating-Mutation (Klasse III) im CFTR-Gen auf einem Allel haben, mit oder ohne F508del-Mutation auf dem anderen Allel. Da die Ivacaftor-Exposition bei Gabe in Kombination mit Lumacaftor sehr deutlich reduziert ist, sollte Lumacaftor/Ivacaftor bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Respiratorische Nebenwirkungen

Respiratorische Nebenwirkungen (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe, Bronchospasmus und anormale Atmung) traten bei der Einleitung der Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie häufiger auf. Schwerwiegende respiratorische Ereignisse wurden häufiger bei Patienten mit einem forcierten expiratorischen Volumen in 1 Sekunde (percent predicted FEV₁, ppFEV₁) < 40 Prozent des Sollwerts beobachtet und können zum Absetzen des Arzneimittels führen. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einem ppFEV₁ < 40 ist begrenzt und eine zusätzliche Überwachung dieser Patienten wird bei der Einleitung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.8). Bei einigen Patienten wurde nach Einleitung einer Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie auch eine vorübergehende Abnahme des FEV₁ beobachtet. Zur Aufnahme der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit einer aktuellen pulmonalen Exazerbation liegen keine Erfahrungen vor, und es wird davon abgeraten, eine Behandlung bei Patienten mit Lungenexazerbationen einzuleiten.

Wirkung auf den Blutdruck

Bei einigen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten wurde ein erhöhter Blutdruck beobachtet. Daher sollten bei allen Patienten während der Behandlung regelmäßige Blutdruckkontrollen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung

Anomalien der Leberfunktion, einschließlich fortgeschrittener Lebererkrankung, können bei CF-Patienten vorliegen. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung wurde über eine Verschlechterung der Leberfunktion berichtet. Bei CF-Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose und portaler Hypertonie, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurde über eine Dekompensation der Leberfunktion, einschließlich Leberversagen mit tödlichem Verlauf, berichtet. Lumacaftor/

Ivacaftor sollte bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, und nur dann, wenn der Nutzen voraussichtlich die Risiken überwiegt. Wird Lumacaftor/Ivacaftor bei diesen Patienten angewendet, sind diese nach Behandlungsbeginn engmaschig zu überwachen und die Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Hepatobiliäre Nebenwirkungen

Bei CF-Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurden häufig Transaminasenanstiege berichtet. In einigen Fällen ging dieser Anstieg mit einem Anstieg des Gesamterumbilirubinspiegels einher. Transaminasenanstiege wurden häufiger bei Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Da ein Zusammenhang mit Leberschäden nicht ausgeschlossen werden kann, werden Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) vor Beginn der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor, alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von erhöhten ALT-, AST- oder Bilirubinwerten ist eine engmaschigere Überwachung in Erwägung zu ziehen.

Im Falle deutlich erhöhter ALT- oder AST-Werte mit oder ohne erhöhtem Bilirubin (ALT oder AST > 5 × Obergrenze des Normalbereichs [ULN] bzw. ALT oder AST > 3 × ULN bei Bilirubin > 2 × ULN und/oder klinischer Gelbsucht) ist die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abzusetzen und engmaschige Labortests sind durchzuführen, bis die Abweichungen zurückgehen. Eine gründliche Untersuchung der möglichen Ursachen ist durchzuführen und die Patienten sind engmaschig im Hinblick auf den klinischen Verlauf zu beobachten. Nach erfolgter Normalisierung der erhöhten Transaminasenwerte sind Nutzen und Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung abzuwägen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Depressionen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Substrate

Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor. Die gleichzeitige Anwendung von empfindlichen CYP3A-Substraten oder CYP3A-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hormonale Kontrazeptiva einschließlich oraler, injizierbarer, transdermalen und implantierbarer Formulierungen sind bei Gabe

zusammen mit Orkambi nicht als verlässlich wirksame Verhütungsmethode anzusehen (siehe Abschnitt 4.5).

Starke CYP3A-Induktoren

Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5. Daher wird die Gabe zusammen mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Lumacaftor/Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Katarakte

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

Patienten nach Organtransplantation

Lumacaftor/Ivacaftor wurde nicht bei CF-Patienten nach einer Organtransplantation untersucht. Daher wird die Anwendung bei Transplantationspatienten nicht empfohlen. Zu Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva siehe Abschnitt 4.5.

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auf der Grundlage der Exposition und der angezeigten Dosen wird das Wechselwirkungsprofil für alle Stärken und Darreichungsformen als gleich angesehen.

Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor und bei Gabe als Monotherapie ist Ivacaftor ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Bei gleichzeitiger Anwendung können andere Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor potentiell beeinflussen; ebenso kann Lumacaftor/Ivacaftor andere Arzneimittel potentiell beeinflussen.

Potentielle Beeinflussung von Lumacaftor/Ivacaftor durch andere Arzneimittel

CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, wurde die Lumacaftor-Exposition nicht beeinflusst, hingegen erhöhte sich die Ivacaftor-Exposition um das 4,3-Fache. Aufgrund des Induktionseffekts von Lumacaftor auf CYP3A im Gleichgewichtszustand (Steady State) liegt die Nettoexposition gegenüber Ivacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit einem CYP3A-Inhibitor

voraussichtlich nicht höher als bei Gabe ohne Lumacaftor in einer Dosis von 150 mg alle 12 Stunden, der zugelassenen Dosierung für die Ivacaftor-Monotherapie.

Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn mit der Gabe von CYP3A-Inhibitoren begonnen wird. Wird hingegen mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten begonnen, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, ist die Dosis anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Anwendung zusammen mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Inhibitoren wird keine Dosisanpassung empfohlen.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, hatte einen minimalen Einfluss auf die Lumacaftor-Exposition, verringerte jedoch die Ivacaftor-Exposition (AUC) um 57 %. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Anwendung zusammen mit mäßigen oder schwachen CYP3A-Induktoren wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Potentielle Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Lumacaftor/Ivacaftor

CYP3A-Substrate

Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor. Bei Gabe als Monotherapie ist Ivacaftor ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Der Nettoeffekt der Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung be-

steht voraussichtlich in einer starken CYP3A-Induktion. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit CYP3A-Substraten die Exposition gegenüber diesen Substraten verringern (siehe Abschnitt 4.4).

P-gp-Substrate

Ergebnisse von *In-vitro*-Studien zeigten, dass Lumacaftor das Potential sowohl zur Hemmung als auch zur Induktion von P-gp besitzt. Darüber hinaus ergab eine klinische Studie mit Ivacaftor-Monotherapie, dass Ivacaftor ein schwacher P-gp-Inhibitor ist. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin) die Exposition gegenüber diesen Substraten verändern.

CYP2B6- und CYP2C-Substrate

Die Interaktion mit CYP2B6- und CYP2C-Substraten wurde nicht *in vivo* untersucht. Ergebnisse von *In-vitro*-Untersuchungen lassen darauf schließen, dass Lumacaftor das Potential zur Induktion von CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 besitzt; eine Hemmung von CYP2C8 und CYP2C9 wurde jedoch *in vitro* ebenfalls beobachtet. Darüber hinaus legen *In-vitro*-Studien nahe, dass Ivacaftor CYP2C9 hemmen kann. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor die Exposition gegenüber CYP2C8- und CYP2C9-Substraten verändern (d. h. entweder erhöhen oder verringern), die Exposition gegenüber CYP2C19-Substraten verringern und die Exposition gegenüber CYP2B6-Substraten erheblich verringern.

Potential von Lumacaftor/Ivacaftor zur Interaktion mit Transportern

In-vitro-Versuche zeigen, dass Lumacaftor ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Proteins BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) ist. Die gleichzeitige Anwendung von Orkambi mit Arzneimitteln, die das Protein BCRP hemmen, kann die Konzentration von Lumacaftor im Plasma erhöhen. Lumacaftor hemmt die Transporter für organische Anionen (OAT) 1 und 3. Lumacaftor und Ivacaftor sind beide Inhibitoren des BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von Orkambi mit Arzneimitteln, die Substrate des OAT1/3- und des BCRP-Transports sind, kann zu einer höheren Plasmakonzentration dieser Arzneimittel führen. Lumacaftor und Ivacaftor sind keine Inhibitoren von OATP1B1, OATP1B3 oder der Transporter für organische Kationen (OCT) 1 und 2. Ivacaftor ist kein Inhibitor von OAT1 und OAT3.

Nachgewiesene und sonstige möglicherweise signifikante Wechselwirkungen

Tabelle 4 führt die nachgewiesenen oder voraussichtlichen Auswirkungen von Lumacaftor/Ivacaftor auf andere Arzneimittel bzw. die Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Lumacaftor/Ivacaftor auf. Die in **Tabelle 4** aufgeführten Informationen stammen hauptsächlich aus *In-vitro*-Studien. Die in **Tabelle 4** unter „Klinische Anmerkung“ aufgeführten Empfehlungen basieren auf Wechselwirkungsstudien, klinischer Relevanz oder aufgrund von Ausscheidungswegen vorhergesagten Wechselwirkungen. Wechselwirkungen mit der größten klinischen Relevanz sind zuoberst aufgeführt.

Tabelle 4: Nachgewiesene und sonstige möglicherweise signifikante Wechselwirkungen – Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittelklasse des Begleitarmittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Begleitarmittel mit der höchsten klinischen Relevanz		
Antiallergika:		
Montelukast	↔ LUM, IVA ↓ Montelukast Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C8/2C9 durch LUM	Es wird keine Dosisanpassung für Montelukast empfohlen. Eine angemessene klinische Überwachung ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Lumacaftor/Ivacaftor vorzunehmen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Montelukast reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
Fexofenadin	↔ LUM, IVA ↑ oder ↓ Fexofenadin Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von P-gp	Eine Dosisanpassung von Fexofenadin kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Fexofenadin verändern.
Antibiotika:		
Clarithromycin, Telithromycin	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Clarithromycin, Telithromycin	Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen, wenn mit der Gabe von Clarithromycin oder Telithromycin begonnen wird.
	↓ Clarithromycin, Telithromycin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Wird mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten begonnen, die Clarithromycin oder Telithromycin einnehmen, ist die Dosis von Lumacaftor/Ivacaftor in der ersten Behandlungswoche auf eine Tablette täglich zu reduzieren. Eine Alternative zu diesen Antibiotika, wie z. B. Azithromycin, ist in Betracht zu ziehen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Clarithromycin und Telithromycin reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittelklasse des Begleitarszneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Begleitarszneimittel mit der höchsten klinischen Relevanz		
Antibiotika:		
Erythromycin	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Erythromycin	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Erythromycin wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen.
	↓ Erythromycin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Eine Alternative zu Erythromycin, wie z. B. Azithromycin, ist in Betracht zu ziehen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Erythromycin reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
Antiepileptika:		
Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	↔ LUM ↓ IVA Aufgrund der Induktion von CYP3A durch diese Antiepileptika	
	↓ Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Antiepileptika wird nicht empfohlen. Die Ivacaftor- und Antiepileptika-Expositionen können signifikant verringert sein, was die Wirksamkeit beider Wirkstoffe reduzieren wird.
Antimykotika:		
Itraconazol*, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch diese Antimykotika	Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen, wenn mit der Gabe dieser Antimykotika begonnen wird.
	↓ Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Wird mit der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten begonnen, die diese Antimykotika einnehmen, ist die Dosis von Lumacaftor/Ivacaftor in der ersten Behandlungswoche auf eine Tablette täglich zu reduzieren.
	↓ Posaconazol Aufgrund der Induktion von UGT durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Antimykotika wird nicht empfohlen. Die Patienten sollten bezüglich eines Durchbruchs einer Pilzinfektion engmaschig überwacht werden, wenn derartige Arzneimittel erforderlich sind. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Expositionen gegenüber diesen Antimykotika reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
Fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Fluconazol	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen.
	↓ Fluconazol Aufgrund der Induktion durch LUM; Fluconazol wird vor allem renal in unveränderter Form ausgeschieden; bei starken Induktoren wurde jedoch eine geringfügige Abnahme der Fluconazol-Exposition beobachtet	Eine höhere Dosis von Fluconazol kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Fluconazol reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
Antiphlogistika:		
Ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ Ibuprofen Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C8/2C9 durch LUM	Eine höhere Dosis von Ibuprofen kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Ibuprofen reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.

Fortsetzung der Tabelle

Arzneittelklasse des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Begleitarzneimittel mit der höchsten klinischen Relevanz		
Arzneimittel gegen Mykobakterien:		
Rifabutin, Rifampicin*, Rifapentin	↔ LUM ↓ IVA Aufgrund der Induktion von CYP3A durch Arzneimittel gegen Mykobakterien	
	↓ Rifabutin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Arzneimitteln gegen Mykobakterien wird nicht empfohlen. Die Ivacaftor-Exposition wird dadurch reduziert, was die Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor verringern kann. Eine höhere Dosis von Rifabutin kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Rifabutin reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
	↔ Rifampicin, Rifapentin	
Benzodiazepine:		
Midazolam, Triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ Midazolam, Triazolam Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Benzodiazepinen wird nicht empfohlen. Lumacaftor/Ivacaftor wird die Expositionen gegenüber Midazolam und Triazolam reduzieren, was deren Wirksamkeit verringert.
Hormonale Kontrazeptiva:		
Ethinylestradiol, Norethisteron und andere Gestagene	↓ Ethinylestradiol, Norethisteron und andere Gestagene Aufgrund der Induktion von CYP3A/UGT durch LUM	Hormonale Kontrazeptiva einschließlich oraler, injizierbarer, transdermaler und implantierbarer Formulierungen sind bei Gabe zusammen mit Lumacaftor/Ivacaftor nicht als verlässliche wirksame Verhütungsmethode anzusehen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber hormonalen Kontrazeptiva reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
Immunsuppressiva:		
Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus (eingesetzt nach Organtransplantation)	↔ LUM, IVA	
	↓ Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Immunsuppressiva wird nicht empfohlen. Lumacaftor/Ivacaftor wird die Exposition gegenüber diesen Immunsuppressiva verringern, was die Wirksamkeit dieser Immunsuppressiva verringern kann. Die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei organtransplantierten Patienten wurde nicht untersucht.
Protonenpumpenhemmer:		
Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol	↔ LUM, IVA	
	↓ Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C19 durch LUM	Eine höhere Dosis dieser Protonenpumpenhemmer kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Expositionen gegenüber diesen Protonenpumpenhemmern reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
Phytotherapeutika:		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Aufgrund der Induktion von CYP3A durch Johanniskraut	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit Johanniskraut wird nicht empfohlen. Die Ivacaftor-Exposition wird dadurch verringert, was die Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor reduzieren kann.
Sonstige Begleitarzneimittel mit klinischer Relevanz		
Antiarrhythmika:		
Digoxin	↔ LUM, IVA	
	↑ oder ↓ Digoxin Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von P-gp	Die Serumkonzentration von Digoxin ist zu überwachen und die Dosis zu titrieren, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Digoxin verändern.

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittelklasse des Begleit arzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Sonstige Begleit arzneimittel mit klinischer Relevanz		
Antikoagulantien:		
Dabigatran	↔ LUM, IVA ↑ oder ↓ Dabigatran Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von P-gp	Eine angemessene klinische Überwachung sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Lumacaftor/Ivacaftor vorgenommen werden. Eine Dosisanpassung von Dabigatran kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Dabigatran verändern.
Warfarin	↔ LUM, IVA ↑ oder ↓ Warfarin Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von CYP2C9 durch LUM	Die International Normalised Ratio (INR) ist zu überwachen, wenn eine gleichzeitige Anwendung von Warfarin mit Lumacaftor/Ivacaftor erforderlich ist. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Warfarin verändern.
Antidepressiva:		
Citalopram, Escitalopram, Sertralin	↔ LUM, IVA ↓ Citalopram, Escitalopram, Sertralin Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C19 durch LUM	Eine höhere Dosis dieser Antidepressiva kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber diesen Antidepressiva reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
Bupropion	↔ LUM, IVA ↓ Bupropion Aufgrund der Induktion von CYP2B6 durch LUM	Eine höhere Dosis von Bupropion kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Bupropion reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.
Systemische Kortikosteroide:		
Methylprednisolon, Prednison	↔ LUM, IVA ↓ Methylprednisolon, Prednison Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Eine höhere Dosis dieser systemischen Kortikosteroide kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Methylprednisolon und Prednison reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
H2-Blocker:		
Ranitidin	↔ LUM, IVA ↑ oder ↓ Ranitidin Aufgrund der potentiellen Induktion oder Inhibition von P-gp	Eine Dosisanpassung von Ranitidin kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Ranitidin verändern.
Orale Hypoglykämika:		
Repaglinid	↔ LUM, IVA ↓ Repaglinid Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C8 durch LUM	Eine höhere Dosis von Repaglinid kann erforderlich sein, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Repaglinid reduzieren, was dessen Wirksamkeit verringern kann.

Hinweis: ↑ = Zunahme, ↓ = Abnahme, ↔ = keine Veränderung; LUM = Lumacaftor; IVA = Ivacaftor.

* Basierend auf klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen. Alle anderen aufgezeigten Wechselwirkungen sind vorhergesagte Wechselwirkungen.

Falsch positive Urintests auf THC

Es liegen Berichte vor, wonach es bei Patienten, die Orkambi erhalten, zu falsch positiven Ergebnissen bei Urin-Screeningtests auf Tetrahydrocannabinol (THC) kam. Zur Verifizierung der Ergebnisse soll eine alternative Testmethode in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Lumacaftor und Ivacaftor ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität, während bei Ivacaftor Wirkungen nur bei mütterseitig toxischen Dosen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3). Vorsichtshalber sollte die

Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor während der Schwangerschaft vorzugsweise vermieden werden, sofern der klinische Zustand der Mutter keine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor erfordert.

Stillzeit

Einige Daten zeigen, dass Ivacaftor und Lumacaftor in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind

als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Wirkungen von Lumacaftor und/oder Ivacaftor auf die Fertilität beim Menschen vor. Lumacaftor hatte keine Auswirkungen auf Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten. Ivacaftor beeinflusste Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ivacaftor, einer der Wirkstoffe von Orkambi, hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ivacaftor kann Schwindel verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, bei denen es bei der Einnahme von Orkambi zu Schwindel kommt, sind anzuweisen, so lange nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen, bis sich die Symptome zurückbilden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Dyspnoe (14,0 %), Diarrhö (11,0 %) und Übelkeit (10,2 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen waren hepatobiliäre Ereignisse, z. B. erhöhte Transaminasenwerte (0,5 %), cholestatische Hepatitis (0,3 %) und hepatische Enzephalopathie (0,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in den 24-wöchigen placebokontrollierten Phase-3-Studien (Studien 809-103 und 809-104) bei Patienten ab 12 Jahren und in einer 24-wöchigen placebokontrollierten Studie an Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (Studie 809-109), die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, festgestellt wurden, sind in **Tabelle 5** dargestellt und nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die bei Ivacaftor allein beobachteten Nebenwirkungen sind ebenfalls in **Tabelle 5** aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach der Häufigkeit entsprechend der MedDRA-Klassifikation angeordnet: 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Sicherheitsdaten von 1.029 Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen waren und in der Rollover-Langzeitstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit (Studie 809-105) für bis zu weitere 96 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, waren ähnlich denen der 24-wöchigen placebokontrollierten Studien (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 5: Nebenwirkungen bei Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor allein

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis*
	Häufig	Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt	Depressionen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypertonie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel*
	Gelegentlich	Hepatische Enzephalopathie†
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ohrenschmerzen*, Ohrenbeschwerden*, Tinnitus*, Trommelfellhyperämie*, vestibuläre Störung*
	Gelegentlich	Ohrverstopfung*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Verstopfte Nase, Dyspnoe, Husten mit Auswurf, vermehrter Auswurf
	Häufig	Atmung anormal, oropharyngeale Schmerzen, Nebenhöhlenverstopfung*, Rhinorrhoe, Pharynxerythem*, Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Abdominalschmerzen*, Oberbauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit
	Häufig	Flatulenz, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhte Transaminasenwerte
	Gelegentlich	Cholestatische Hepatitis‡
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Unregelmäßige Menstruation, Dysmenorrhoe, Metrorrhagie, Raumforderung in der Brust*
	Gelegentlich	Menorrhagie, Amenorrhoe, Polymenorrhoe, Entzündung der Brustdrüse*, Gynäkomastie*, Erkrankung der Brustwarze*, Brustwarzenschmerz*, Oligomenorrhoe
Untersuchungen	Sehr häufig	Bakterien im Sputum*
	Häufig	Erhöhung der Creatin-Kinase im Blut
	Gelegentlich	Erhöhter Blutdruck

* Bei Patienten in klinischen Studien mit Ivacaftor-Monotherapie beobachtete Nebenwirkungen und deren Häufigkeit.

† 1 Patient von 738

‡ 2 Patienten von 738

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hepatobiliäre Nebenwirkungen

Während der Studien 809-103 und 809-104 betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenspiegel (ALT oder AST) > 8, > 5 bzw. > 3 x ULN bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten 0,8 %, 2,0 % bzw. 5,2 % und bei placebobehandelten Patienten 0,5 %, 1,9 % bzw. 5,1 %. Die Inzidenz Transaminase-bezogener Nebenwirkungen betrug 5,1 % bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten und 4,6 % bei Patienten, die ein Placebo erhielten. Sieben Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, hatten schwerwiegende Leber-assoziierte Nebenwirkungen mit einem Transaminasenanstieg, davon drei mit einem gleichzeitigen Anstieg des Gesamtbilirubinspiegels. Nach Absetzen von Lumacaftor/Ivacaftor kehrten bei allen Patienten die Leberwerte zu den Ausgangswerten zurück oder verbesserten sich erheblich (siehe Abschnitt 4.4).

Unter den sieben Patienten mit bereits bestehender Zirrhose und/oder portaler Hypertension, die in den placebokontrollierten

Phase-3-Studien Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, war bei einem Patienten eine Verschlechterung der Leberfunktion mit erhöhten ALT-, AST- und Bilirubinwerten sowie hepatischer Enzephalopathie zu beobachten. Das Ereignis trat innerhalb von 5 Tagen nach Beginn der Behandlung auf und bildete sich nach Absetzen von Lumacaftor/Ivacaftor wieder zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Dekompensation der Leberfunktion, einschließlich Leberversagen mit tödlichem Ausgang, bei CF-Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose und portaler Hypertonie berichtet, die mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Respiratorische Nebenwirkungen

Während der Studien 809-103 und 809-104 betrug die Inzidenz unerwünschter respiratorischer Reaktionen (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe, Bronchospasmus und anormale Atmung) bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten 26,3 % im Vergleich zu 17,0 % bei Patienten, die ein Placebo erhielten. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen war häufiger bei Patienten mit einem

niedrigeren FEV₁ vor Behandlungsbeginn. Etwa drei Viertel der Ereignisse setzten in der ersten Behandlungswoche ein, und bei den meisten Patienten bildeten sich die Ereignisse ohne Unterbrechung der Behandlung wieder zurück. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt, nicht schwerwiegend und führten nicht zu einer Unterbrechung der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

In einer 24-wöchigen, offenen klinischen Phase-3b-Studie (Studie 809-011 [Teil B]) mit 46 Patienten ab 12 Jahren mit einer Lungenerkrankung im fortgeschrittenen Stadium (ppFEV₁ < 40) [mittleres ppFEV₁ 29,1 zu Baseline (Bereich: 18,3 bis 42,0)] betrug die Inzidenz respiratorischer Nebenwirkungen 65,2%. In der Untergruppe mit 28 Patienten, bei denen die Behandlung mit der vollen Dosis von Lumacaftor/Ivacaftor begonnen wurde (2 Tabletten alle 12 Stunden), betrug die Inzidenz 71,4%, während in der Untergruppe mit 18 Patienten, bei denen die Behandlung mit einer reduzierten Dosis von Lumacaftor/Ivacaftor begonnen wurde (bis zu 2 Wochen lang 1 Tablette alle 12 Stunden, anschließend erhöht auf die volle Dosis), diese Inzidenz 55,6% betrug. Von den Patienten, bei denen die Behandlung mit der vollen Dosis von Lumacaftor/Ivacaftor begonnen wurde, kam es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden respiratorischen Nebenwirkung, bei drei Patienten wurde die Dosis nachträglich reduziert, und drei Patienten brachen die Behandlung ab. Bei den Patienten, bei denen die Behandlung mit der halben Dosis begonnen wurde, wurden keine schwerwiegenden respiratorischen Nebenwirkungen beobachtet und es kam nicht zu Dosisreduktionen oder Behandlungsabbrüchen (siehe Abschnitt 4.4).

Menstruationsanomalien

Während der Studien 809-103 und 809-104 betrug die Inzidenz von Menstruationsanomalien (Amenorrhö, Dysmenorrhö, Menorrhagie, unregelmäßige Menstruation, Metrorrhagie, Oligomenorrhö und Polymenorrhö) 9,9% bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patientinnen und 1,7% bei mit Placebo behandelten Patientinnen. Diese Menstruationsanomalien traten in der Untergruppe der Patientinnen, die hormonale Kontrazeptiva anwendeten, häufiger auf (25,0%) als bei Patientinnen, die keine hormonalen Kontrazeptiva anwendeten (3,5%) (siehe Abschnitt 4.5). Die meisten dieser Reaktionen waren leicht bis mäßig ausgeprägt und nicht schwerwiegend. Bei den mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patientinnen bildeten sich etwa zwei Drittel dieser Reaktionen wieder zurück; die mediane Dauer betrug 10 Tage.

Erhöhter Blutdruck

Während der Studien 809-103 und 809-104 wurde über mit einem erhöhten Blutdruck zusammenhängende Nebenwirkungen (wie z. B. Hypertonie, erhöhter Blutdruck) bei 0,9% (7/738) der mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten berichtet, und bei keinem der Patienten, die Placebo erhielten.

Bei den mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten (mittlere Ausgangswerte 114 mmHg systolisch und 69 mmHg diastolisch) betrug der maximale Anstieg des mitt-

leren systolischen Blutdrucks 3,1 mmHg und der des diastolischen Blutdrucks 1,8 mmHg gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten. Bei den Patienten, die Placebo erhielten (mittlere Ausgangswerte 114 mmHg systolisch und 69 mmHg diastolisch) lag der maximale Anstieg des mittleren systolischen Blutdrucks bei 0,9 mmHg und der des diastolischen Blutdrucks bei 0,9 mmHg gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten.

Der Anteil von Patienten mit einem systolischen Blutdruckwert > 140 mmHg oder einem diastolischen Blutdruckwert > 90 mmHg bei mindestens zwei Messungen betrug 3,4% bzw. 1,5% bei den mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten, verglichen mit 1,6% bzw. 0,5% bei den Patienten, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es wurden Sicherheitsdaten von Lumacaftor/Ivacaftor für 46 Patienten im Alter von 1 bis unter 2 Jahren (Studie 809-122), 60 Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren (Studie 809-115), 161 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (Studien 809-011 und 809-109) und für 194 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind und Lumacaftor/Ivacaftor in den klinischen Studien erhielten, ausgewertet. Die Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren wurden in die Studien 809-103 und 809-104 eingeschlossen.

Das Gesamtsicherheitsprofil bei diesen Kindern und Jugendlichen entspricht im Allgemeinen dem bei erwachsenen Patienten. Nur wenige ausgewählte unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden spezifisch bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Daten zur Langzeitsicherheit aus einer 96-wöchigen Rollover-Verlängerungsstudie (Studie 809-116) an 57 Patienten ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen waren, stimmten generell mit den Daten überein, die in der 24-wöchigen Vorläufer-Studie an Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren (Studie 809-115) erhoben wurden, sowie mit den Sicherheitsdaten von Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren.

Daten zur Langzeitsicherheit aus einer 96-wöchigen Rollover-Verlängerungsstudie an 239 Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen waren (Studie 809-110), stimmten generell mit den Daten aus den 24-wöchigen Vorläufer-Studien an Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (Studie 809-011 und Studie 809-109) überein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren

Das hepatobiliäre System betreffende Nebenwirkungen

Während der 24-wöchigen offenen klinischen Phase 3-Studie an 58 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (Studie 809-011) lag die Inzidenz maximaler Transaminasenspiegel (ALT oder AST) von > 8, > 5 und > 3 × oberer Normgrenzwert (ULN) bei 5,3%, 8,8% bzw. 19,3%. Keiner der Patienten zeigte Gesamtbilirubinspiegel von > 2 × ULN. Die Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor wurde bei allen Patienten mit Transaminasenanstiegen beibehalten oder nach

einer Behandlungsunterbrechung wieder erfolgreich aufgenommen, außer bei 1 Patienten, der die Behandlung absetzte.

Während der 24-wöchigen, placebokontrollierten klinischen Phase-3-Studie an 204 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (Studie 809-109) lag die Inzidenz maximaler Transaminasenspiegel (ALT oder AST) von > 8, > 5 und > 3 × ULN bei 1,0%, 4,9% bzw. 12,6% bei den Patienten in der Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe und bei 2,0%, 3,0% bzw. 7,9% in der Placebo-Gruppe. Keiner der Patienten zeigte Gesamtbilirubinspiegel von > 2 × ULN. Zwei Patienten in der Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe und zwei Patienten in der Placebo-Gruppe setzten die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen ab.

Respiratorische Nebenwirkungen

Während der 24-wöchigen offenen klinischen Phase 3-Studie (Studie 809-011) an 58 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittlerer ppFEV₁-Ausgangswert 91,4) lag die Inzidenz von respiratorischen Nebenwirkungen bei 6,9% (4/58).

Während der 24-wöchigen, placebokontrollierten klinischen Phase-3-Studie (Studie 809-109) an Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittlerer ppFEV₁-Ausgangswert 89,8) betrug die Inzidenz von respiratorischen Nebenwirkungen 18,4% bei den Patienten unter Lumacaftor/Ivacaftor und 12,9% bei den Patienten unter Placebo. Bei spirometrischen Serienuntersuchungen nach Einnahme der Dosis während der Einleitung der Behandlung wurde eine Abnahme des ppFEV₁ beobachtet. Die absolute Veränderung des Wertes vor Gabe der Dosis im Vergleich zu 4 bis 6 Stunden nach Gabe der Dosis betrug bei den Patienten unter Lumacaftor/Ivacaftor -7,7 an Tag 1 und -1,3 an Tag 15. Bis Woche 16 hatte sich die Abnahme des ppFEV₁ nach Anwendung der Dosis wieder normalisiert.

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

Nebenwirkungen, die mit einer erhöhten Inzidenz von ≥ 5% im Zeitraum der supratherapeutischen Dosis gegenüber dem Zeitraum der therapeutischen Dosis auftraten, waren Kopfschmerzen, generalisierter

Hautausschlag und erhöhte Transaminasenwerte.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für den Respirationstrakt, ATC-Code: R07AX30

Wirksamkeitsmechanismus

Das CFTR-Protein ist ein Chloridkanal an der Oberfläche von Epithelzellen in verschiedenen Organen. Die *F508del*-Mutation wirkt sich in verschiedener Weise auf das CFTR-Protein aus und verursacht in erster Linie einen Defekt in der zellulären Verarbeitung und Transportsteuerung, der zu einer Verringerung der CFTR-Menge an der Zelloberfläche führt. Die kleine Menge an *F508del*-CFTR, die die Zelloberfläche erreicht, besitzt eine geringe Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals (defektes Gating; Kanalschaltverhalten). Lumacaftor ist ein CFTR-Korrektor, der direkt auf das *F508del*-CFTR einwirkt, um dessen zelluläre Verarbeitung und Transportsteuerung zu verbessern und dadurch die Menge an funktionellem CFTR an der Zelloberfläche zu erhöhen. Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, der einen erhöhten Chloridtransport ermöglicht, indem er die Öffnungswahrscheinlichkeit (Gating) des CFTR-Kanals an der Zelloberfläche erhöht. Das Zusammenwirken von Lumacaftor und Ivacaftor führt zu einer erhöhten Menge und Funktion von *F508del*-CFTR an der Zelloberfläche, was einen erhöhten Chloridionentransport zur Folge hat. Die genauen Mechanismen, durch welche Lumacaftor die zelluläre Verarbeitung und Transportsteuerung von *F508del*-CFTR verbessert und Ivacaftor *F508del*-CFTR verstärkt, sind nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungen auf die Schweißchloridkonzentration

Die Veränderungen der Schweißchloridkonzentration als Reaktion auf Lumacaftor allein oder in Kombination mit Ivacaftor wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Phase-2-Studie bei CF-Patienten ab 18 Jahren bewertet. In dieser Studie schlossen 10 Patienten (homozygot für die *F508del*-CFTR-Mutation) die Behandlung mit 400 mg Lumacaftor allein alle 12 Stunden (q12h) für 28 Tage und anschließender Zugabe von 250 mg Ivacaftor q12h für weitere 28 Tage ab, 25 Patienten (homozygot oder heterozygot für *F508del*) schlossen die Behandlung mit einem Placebo ab. Der Behandlungsunterschied zwischen 400 mg Lumacaftor q12h allein und Placebo, bewertet als mittlere Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Tag 28, war mit $-8,2$ mmol/l (95 %-KI: $-14, -2$) statistisch signifikant. Der Behandlungsunterschied zwischen der Kombination 400 mg Lumacaftor / 250 mg Ivacaftor q12h und Placebo, bewertet als mittlere Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline bis Tag 56, war mit -11 mmol/l (95 %-KI: $-18, -4$) ebenfalls statistisch signifikant.

In Studie 809-109 (siehe Klinische Wirksamkeit und Sicherheit) – bei Patienten im Alter

von 6 bis unter 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-CFTR-Mutation waren – betrug der Behandlungsunterschied (LS-Mittelwert) für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24 im Vergleich zu Placebo $-24,9$ mmol/l (nominal $P < 0,0001$). Der Behandlungsunterschied (LS-Mittelwert) bei der Schweißchloridkonzentration für die durchschnittliche absolute Veränderung an Tag 15 und in Woche 4 betrug im Vergleich zu Placebo $-20,8$ mmol/l (95 %-KI: $-23,4, -18,2$; nominal $P < 0,0001$).

Veränderungen des FEV₁

Die Veränderungen des ppFEV₁ mit Lumacaftor allein oder in Kombination mit Ivacaftor wurden in der doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2-Studie an Patienten mit CF ab 18 Jahren ebenfalls untersucht. Der Behandlungsunterschied zwischen Lumacaftor 400 mg q12h allein und Placebo, bewertet als mittlere absolute Veränderung des ppFEV₁, betrug $-4,6$ Prozentpunkte (95 %-KI: $-9,6; 0,4$) von Baseline bis Tag 28, $4,2$ Prozentpunkte (95 %-KI: $-1,3; 9,7$) von Baseline bis Tag 56 und $7,7$ Prozentpunkte (95 %-KI: $2,6; 12,8$; statistisch signifikant) von Tag 28 bis Tag 56 (nach Zugabe von Ivacaftor zur Lumacaftor-Monotherapie).

Abnahme der Herzfrequenz

Im Verlauf der 24-wöchigen placebokontrollierten Phase-3-Studien wurde eine maximale Abnahme der mittleren Herzfrequenz von 6 Schlägen pro Minute (bpm) gegenüber dem Ausgangswert an Tag 1 und Tag 15 etwa 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Nach Tag 15 wurde die Herzfrequenz in diesen Studien in der Zeit nach der Einnahme nicht mehr überwacht. Ab Woche 4 lag die Veränderung der mittleren Herzfrequenz vor Einnahme bei den mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten um 1 bis 2 bpm unter dem Ausgangswert. Der prozentuale Anteil von Patienten mit Herzfrequenzwerten von < 50 bpm unter der Behandlung betrug 11 % bei den mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten, verglichen mit 4,9 % bei den Patienten, die Placebo erhielten.

Kardiale Elektrophysiologie

In einer eingehenden klinischen QT-Studie zur Bewertung von 600 mg Lumacaftor einmal täglich / 250 mg Ivacaftor alle 12 Stunden und 1000 mg Lumacaftor einmal täglich / 450 mg Ivacaftor alle 12 Stunden wurden keine wesentlichen Veränderungen des QTc-Intervalls oder des Blutdrucks beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studien bei CF-Patienten ab dem Alter von 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind

Die Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor bei CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien bei 1108 klinisch stabilen CF-Patienten untersucht, wobei 737 Patienten randomisiert mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden. In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten 600 mg Lumacaftor einmal täglich / 250 mg Ivacaftor q12h, 400 mg Lumacaftor q12h / 250 mg Ivacaftor q12h oder Placebo.

Die Patienten nahmen zusätzlich zu ihren verordneten CF-Therapien (z. B. Bronchodilatoren, inhalative Antibiotika, Dornase alfa und hypertone Kochsalzlösung) 24 Wochen lang das Prüfpräparat zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit ein. Patienten aus diesen Studien waren für die Übernahme in eine verblindete Verlängerungsstudie qualifiziert.

Studie 809-103 wertete die Daten von 549 CF-Patienten ab 12 Jahren (Durchschnittsalter 25,1 Jahre) mit einem FEV₁ in Prozent des Sollwerts (ppFEV₁) zwischen 40 und 90 beim Screening (mittleres ppFEV₁ 60,7 zu Baseline [Bereich: 31,1 bis 94,0]) aus. Studie 809-104 wertete die Daten von 559 Patienten ab 12 Jahren (Durchschnittsalter 25,0 Jahre) mit einem ppFEV₁ zwischen 40 und 90 beim Screening (mittleres ppFEV₁ 60,5 zu Baseline [Bereich: 31,3 bis 99,8]) aus. Patienten mit einer Vorgeschichte von Kolonisierung mit Organismen wie *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* oder *Mycobacterium abscessus* sowie Patienten, bei denen drei oder mehr Leberfunktions-tests auffällige Werte ergaben (ALT, AST, AP, GGT $\geq 3 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN), wurden ausgeschlossen.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt in beiden Studien war die absolute Veränderung des ppFEV₁ von Baseline bis Behandlungswoche 24. Weitere Wirksamkeitsvariablen waren die relative Veränderung des ppFEV₁ von Baseline, die absolute Veränderung des BMI von Baseline, die absolute Veränderung des CFQ-R-Scores für die Atemwegssymptomatik von Baseline, der Anteil der Patienten, die eine relative Veränderung des ppFEV₁ ≥ 5 % von Baseline bis Behandlungswoche 24 erreichten, und die Anzahl an Fällen mit pulmonalen Exazerbationen (einschließlich solcher, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine intravenöse Antibiotikatherapie erforderlich machten) bis Behandlungswoche 24.

In beiden Studien führte die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ppFEV₁ (siehe **Tabelle 6** auf Seite 10). Die durchschnittliche Verbesserung des ppFEV₁ setzte schnell ein (Tag 15) und hielt über den gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraum an. Der Behandlungsunterschied zwischen 400 mg Lumacaftor / 250 mg Ivacaftor q12h und Placebo bei der mittleren absoluten Veränderung (95 %-KI) des ppFEV₁ von Baseline bis Tag 15 betrug 2,51 Prozentpunkte in den gepoolten Studien 809-103 und 809-104 ($P < 0,0001$). Verbesserungen beim ppFEV₁ wurden unabhängig von Alter, Schwere der Erkrankung, Geschlecht und geographischer Region beobachtet. Die Phase-3-Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor umfassten 81 Patienten mit ppFEV₁ < 40 zu Baseline. Der Behandlungsunterschied in dieser Untergruppe war mit dem bei Patienten mit ppFEV₁ ≥ 40 beobachteten vergleichbar. Der Behandlungsunterschied zwischen 400 mg Lumacaftor / 250 mg Ivacaftor q12h und Placebo bei der mittleren absoluten Veränderung (95 %-KI) des ppFEV₁ von Baseline bis Woche 24 in den gepoolten Studien 809-103 und 809-104 betrug 3,39 Prozentpunkte ($P = 0,0382$) bei Patienten mit einem ppFEV₁ < 40 und

Tabelle 6: Zusammenfassung der primären Endpunkte und wichtigsten sekundären Endpunkte in Studie 809-103 und Studie 809-104*

		Studie 809-103		Studie 809-104		Gepoolt (Studie 809-103 und Studie 809-104)	
		Placebo (n = 184)	400 mg LUM q12h/250 mg IVA q12h (n = 182)	Placebo (n = 187)	400 mg LUM q12h/250 mg IVA q12h (n = 187)	Placebo (n = 371)	400 mg LUM q12h/250 mg IVA q12h (n = 369)
Absolute Veränderung des ppFEV₁ bis Woche 24 (Prozentpunkte)	Behandlungs- unterschied	–	2,41 (P = 0,0003) [†]	–	2,65 (P = 0,0011) [†]	–	2,55 (P < 0,0001)
	Veränderung innerhalb der Gruppe	–0,73 (P = 0,2168)	1,68 (P = 0,0051)	–0,02 (P = 0,9730)	2,63 (P < 0,0001)	–0,39 (P < 0,3494)	2,16 (P < 0,0001)
Relative Veränderung des ppFEV₁ bis Woche 24 (%)	Behandlungs- unterschied	–	4,15 (P = 0,0028) [†]	–	4,69 (P = 0,0009) [†]	–	4,4 (P < 0,0001)
	Veränderung innerhalb der Gruppe	–0,85 (P = 0,3934)	3,3 (P = 0,0011)	0,16 (P = 0,8793)	4,85 (P < 0,0001)	–0,34 (P = 0,6375)	4,1 (P < 0,0001)
Absolute Veränderung des BMI bis Woche 24 (kg/m²)	Behandlungs- unterschied	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) [†]	–	0,24 (P = 0,0004)
	Veränderung innerhalb der Gruppe	0,19 (P = 0,0065)	0,32 (P < 0,0001)	0,07 (P = 0,2892)	0,43 (P < 0,0001)	0,13 (P = 0,0066)	0,37 (P < 0,0001)
Absolute Veränderung des CFQ-R-Scores für die Atemwegssymptomatik bis Woche 24 (Punkte)	Behandlungs- unterschied	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Veränderung innerhalb der Gruppe	1,1 (P = 0,3423)	2,6 (P = 0,0295)	2,8 (P = 0,0152)	5,7 (P < 0,0001)	1,9 (P = 0,0213)	4,1 (P < 0,0001)
Anteil Patienten mit ≥ 5 % relativer Veränderung des ppFEV₁ bis Woche 24	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Quoten- verhältnis (Odds Ratio)	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen bis Woche 24	Anzahl Ereignisse (Rate pro 48 Wochen)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Rate Ratio	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

* In jeder Studie wurde innerhalb jedes aktiven Behandlungsarms für primäre und sekundäre Endpunkte vs. Placebo ein hierarchisches Testverfahren durchgeführt; bei jedem Schritt war statistische Signifikanz nur dann gegeben, wenn der Unterschied zum Niveau $P \leq 0,0250$ signifikant war und dieses Niveau auch in allen vorangegangenen Tests erreicht wurde

[†] Zeigt an, dass die statistische Signifikanz im hierarchischen Testverfahren bestätigt wurde.

2,47 Prozentpunkte (P < 0,0001) bei Patienten mit einem ppFEV₁ ≥ 40.

Zu Woche 24 war der Anteil der Patienten ohne pulmonale Exazerbationen bei den mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten signifikant höher als bei Placebo-Patienten. In der gepoolten Analyse lag die Rate Ratio (Ratenverhältnis) für Exazerbationen bis Woche 24 bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten (400 mg Lumacaftor / 250 mg Ivacaftor q12h; n = 369) bei 0,61 (P < 0,0001), was einer Reduktion um 39 % gegenüber Placebo entspricht. Die Ereignisrate pro Jahr, berechnet auf 48 Wochen, lag bei 0,70 in der Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe und bei 1,14 in der Placebo-Gruppe. Die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor verringerte signifikant das Risiko von Exazerbationen, die einen Krankenhausaufenthalt notwendig machten, gegenüber Placebo um 61 % (Rate Ratio = 0,39, P < 0,0001; Ereignisrate pro 48 Wochen 0,17 bei Lumacaftor/Ivacaftor und 0,45 bei Placebo) und reduzierte die Fälle von Exazerbationen, die eine Behandlung mit intravenösen Antibiotika erfordern, um 56 % (Rate Ratio = 0,44, P < 0,0001; Ereignisrate pro 48 Wochen

0,25 bei Lumacaftor/Ivacaftor und 0,58 bei Placebo). Diese Ergebnisse wurden im Rahmen der Testhierarchie für die Einzelstudien nicht als statistisch signifikant eingestuft.

Langzeit-Rollover-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit

Studie 809-105 war eine multizentrische Parallelgruppen-Phase-3-Rollover-Verlängerungsstudie mit CF-Patienten, die Patienten ab 12 Jahren aus Studie 809-103 und Studie 809-104 einschloss. Diese Verlängerungsstudie war dazu angelegt, die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu untersuchen. Von den 1.108 Patienten, die in Studie 809-103 oder Studie 809-104 eine Behandlung erhielten, wurde in Studie 809-105 für 1.029 (93 %) eine Dosis festgelegt und sie erhielten für bis zu weitere 96 Wochen (d. h. bis zu insgesamt 120 Wochen) eine aktive Behandlung (600 mg Lumacaftor einmal täglich / 250 mg Ivacaftor q12h oder 400 mg Lumacaftor q12h / 250 mg Ivacaftor q12h). Die primäre Wirksamkeitsanalyse dieser Verlängerungsstudie umfasste Daten bis zu Woche 72 von Studie 809-105, wobei zusätzlich eine Sensitivi-

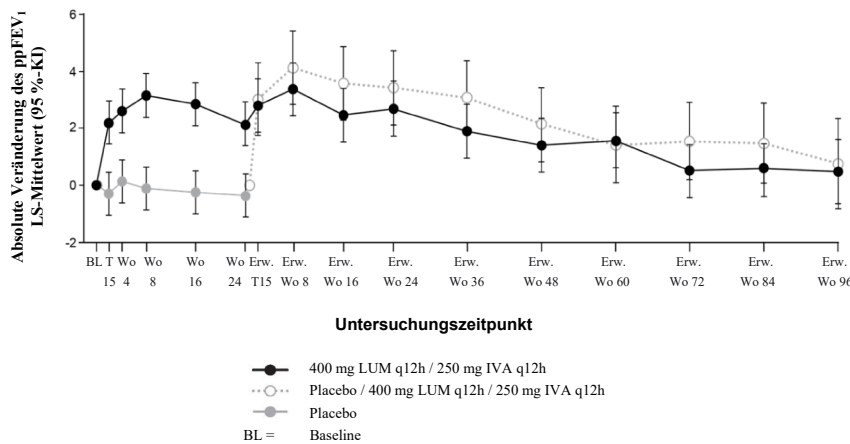
tätsanalyse erfolgte, die Daten bis zu Woche 96 von Studie 809-105 einschloss.

Die in Studie 809-103 oder Studie 809-104 mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten zeigten eine Wirkung, die nach weiteren 96 Wochen bis zum Ende von Studie 809-105 im Verhältnis zum Ausgangswert erhalten blieb. Bei Patienten, die von Placebo auf die aktive Behandlung umgestellt wurden, waren ähnliche Veränderungen festzustellen wie bei Patienten, die in Studie 809-103 oder Studie 809-104 mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden (siehe **Tabelle 6**). Die Ergebnisse von Studie 809-105 sind in **Abbildung 1** und **Tabelle 7** auf Seite 11 dargestellt.

Studie bei CF-Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Studie 809-102 war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-2-Studie mit 125 CF-Patienten ab 18 Jahren, die ein ppFEV₁ von 40 bis einschließlich 90 hatten und die F508del-Mutation auf einem Allel plus ein zweites Allel mit einer Mutation, die voraussichtlich

Abbildung 1. Absolute Veränderung des ppFEV₁ gegenüber dem Ausgangswert bei jedem Untersuchungszeitpunkt†



† Aus den Studien 809-103, 809-104 und 809-105.

zu einer fehlenden CFTR-Produktion oder einem CFTR-Protein führt, das *in vitro* auf Ivacaftor nicht anspricht, aufweisen.

Die Patienten erhielten entweder Lumacaftor/Ivacaftor (n = 62) oder Placebo (n = 63) zusätzlich zu ihren verordneten CF-Therapien. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der Lungenfunktion, ermittelt anhand der mittleren absoluten Veränderung des ppFEV₁ von Baseline bis Tag 56. Die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor führte bei CF-Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zu keiner signifikanten Verbesserung des ppFEV₁ gegenüber Placebo (Behandlungsunterschied 0,60 [P = 0,5978]) sowie zu keiner wesentlichen Verbesserung des BMI oder Gewichts (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien an CF-Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Studie 809-109 war eine 24-wöchige, placebo-kontrollierte klinische Phase 3-Studie

Tabelle 7: Langzeitwirkung von Lumacaftor/Ivacaftor in Studie 809-105*

Ausgangswert und Endpunkt	Umstellung von Placebo auf 400 mg Lumacaftor q12h/ 250 mg Ivacaftor q12h (n = 176)**			400 mg Lumacaftor q12h/ 250 mg Ivacaftor q12h (n = 369)†		
	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert (95 %-KI)	P-Wert	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert (95 %-KI)	P-Wert
Ausgangswert des ppFEV₁†	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolute Veränderung vs. Ausgangswert des ppFEV₁ (Prozentpunkte)						
Verlängerungsstudie, Woche 72		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Verlängerungsstudie, Woche 96		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relative Veränderung vs. Ausgangswert des ppFEV₁ (%)						
Verlängerungsstudie, Woche 72		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Verlängerungsstudie, Woche 96		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Ausgangswert des BMI (kg/m²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolute Veränderung vs. Ausgangswert des BMI (kg/m²)						
Verlängerungsstudie, Woche 72		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Verlängerungsstudie, Woche 96		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Ausgangswert des Scores (Punkte) der respiratorischen Domäne des CFQ-R‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolute Veränderung des Scores (Punkte) der respiratorischen Domäne des CFQ-R						
Verlängerungsstudie, Woche 72		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Verlängerungsstudie, Woche 96		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Fortsetzung der Tabelle

Ausgangswert und Endpunkt	Umstellung von Placebo auf 400 mg Lumacaftor q12h/ 250 mg Ivacaftor q12h (n = 176)**			400 mg Lumacaftor q12h/ 250 mg Ivacaftor q12h (n = 369)†		
	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert (95 %-KI)	P-Wert	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert (95 %-KI)	P-Wert
Anzahl der pulmonalen Exazerbationen (Ereignisse) ** † ***						
Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahr (95 %-KI) (Rate pro 48 Wochen)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Anzahl der Ereignisse mit Hospitalisierungsbedarf pro Patientenjahr (95 %-KI) (Rate pro 48 Wochen)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Anzahl der Ereignisse mit Bedarf für intravenöse Antibiotika pro Patientenjahr (95 %-KI) (Rate pro 48 Wochen)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

- * Insgesamt 82 % (421 von 516 geeigneten Patienten) schlossen die 72 Wochen dieser Studie ab; 42 % schlossen 96 Wochen ab. Die meisten Patienten, die die Studie abbrachen, taten dies aus anderen Gründen als der Sicherheit.
- ** Bei den aus Studie 809-103 und 809-104 übernommenen Patienten (Gruppe mit Umstellung von Placebo auf Lumacaftor/Ivacaftor) betrug die Gesamtexposition bis zu 96 Wochen. Die Präsentation der Dosisgruppe mit 400 mg Lumacaftor q12h / 250 mg Ivacaftor q12h stimmt mit der empfohlenen Dosierung überein.
- *** Die Ereignisrate pro Patientenjahr wurde auf 48 Wochen umgerechnet.
- † Bei den aus Studie 809-103 und 809-104 übernommenen Patienten (Gruppe, die durchweg mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurde) betrug die Gesamtexposition bis zu 120 Wochen. Die Präsentation der Dosisgruppe mit 400 mg Lumacaftor q12h / 250 mg Ivacaftor q12h stimmt mit der empfohlenen Dosierung überein.
- ‡ Die Ausgangswerte der Gruppe mit Umstellung von Placebo auf 400 mg Lumacaftor q12h / 250 mg Ivacaftor q12h waren die Ausgangswerte für Studie 809-105. Die Ausgangswerte der Gruppe mit 400 mg Lumacaftor q12h / 250 mg Ivacaftor q12h waren die Ausgangswerte für Studie 809-103 und 809-104.

an 204 CF-Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittleres Alter 8,8 Jahre). In dieser Studie wurden Patienten mit einem Lungenclearance-Index (LCl_{2,5}) ≥ 7,5 beim ersten Screening-Besuch (mittlerer LCl_{2,5} 10,28 bei Ausgangswertenerhebung [Bereich: 6,55 bis 16,38]) und einem ppFEV₁ ≥ 70 beim Screening (mittlerer ppFEV₁ 89,8 bei Ausgangswertenerhebung [Bereich: 48,6 bis 119,6]) untersucht. Die Patienten erhielten entweder Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 250 mg alle 12 Stunden (n = 103) oder Placebo (n = 101) zusätzlich zu den ihnen verschriebenen CF-Therapien. Patienten mit 2 oder mehr abnormalen Leberfunktionstests (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 × ULN) oder ALT oder AST > 5 × ULN oder Gesamtbilirubin > 2 × ULN wurden ausgeschlossen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die absolute Veränderung des LCl_{2,5} gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die durchschnittliche absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert an Tag 15 und in Woche 4 sowie in Woche 24 (siehe pharmakodynamische Wirkungen), die absolute Veränderung des BMI gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24, die absolute Veränderung der respiratorischen Domäne des CFQ-R bis Woche 24. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 8** gezeigt.

Das FEV₁ in Prozent des Sollwerts wurde ebenfalls als ein klinisch bedeutsamer weiterer sekundärer Endpunkt ausgewertet. Bei den Patienten unter Lumacaftor/Ivacaftor lag der Behandlungsunterschied bei der absoluten Veränderung des ppFEV₁ gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 bei 2,4 (P = 0,0182).

Tabelle 8: Zusammenfassung der primären und maßgeblichen sekundären Endpunkte der Studie 809-109

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg alle 12 Std. (n = 103)
Primärer Endpunkt			
Absolute Veränderung des Lungenclearance-Index (LCl_{2,5}) gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24	Behandlungsunterschied	-	-1,09 (P < 0,0001)
	Veränderung innerhalb der Gruppe	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Maßgebliche sekundäre Endpunkte*			
Absolute Veränderung des BMI in Woche 24 (kg/m²)	Behandlungsunterschied	-	0,11 (P = 0,2522)
	Veränderung innerhalb der Gruppe	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Absolute Veränderung des Scores der respiratorischen Domäne des CFQ-R bis Woche 24 (Punkte)	Behandlungsunterschied	-	2,5 (P = 0,0628)
	Veränderung innerhalb der Gruppe	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Die Studie schloss maßgebliche sekundäre und weitere sekundäre Endpunkte ein.

Patienten mit CF ab 6 Jahren aus Studie 809-011 und Studie 809-109 wurden in eine multizentrische Rollover-Verlängerungsstudie der Phase 3 (Studie 809-110) übernommen. Diese Verlängerungsstudie war dazu vorgesehen, die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu untersuchen. Von den 262 Patienten, die in Studie 809-011 und Studie 809-109 eine aktive Behandlung erhielten, wurden 239 (91 %) in der Verlängerungsstudie aktiv weiterbehandelt (Pati-

ten von 6 bis unter 12 Jahren erhielten Lumacaftor 200 mg alle 12 Std./Ivacaftor 250 mg alle 12 Std.; Patienten ≥ 12 Jahre erhielten Lumacaftor 400 mg alle 12 Std./Ivacaftor 250 mg alle 12 Std.) für einen Zeitraum von bis zu 96 Wochen zusätzlich (d. h. insgesamt für bis zu 120 Wochen) (siehe Abschnitt 4.8). Die sekundären Wirksamkeitsergebnisse und die Ereignisrate von Lungenexazerbationen pro Patientenjahr werden in **Tabelle 9** auf Seite 13 gezeigt.

Tabelle 9: Langzeitwirkung von Lumacaftor/Ivacaftor in Studie 809-110

Baseline und Endpunkt	Placebo mit Übergang zu Lumacaftor/Ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor/Ivacaftor – Lumacaftor/Ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwert (95 %-KI)	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwert (95 %-KI)
	n = 101		n = 128	
Baseline-LCI _{2,5} †	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Absolute Veränderung gegenüber Baseline beim LCI_{2,5}				
Verlängerungsstudie, Woche 96		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Baseline-BMI (kg/m ²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Absolute Veränderung gegenüber Baseline beim BMI (kg/m²)				
Verlängerungsstudie, Woche 96		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56, 1,99)
	n = 78		n = 135	
Baseline-Score (Punkte) der respiratorischen Domäne des CFQ-R‡	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Absolute Veränderung des Scores (Punkte) für die respiratorische Domäne des CFQ-R				
Verlängerungsstudie, Woche 96		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Anzahl der Lungenexazerbationen (Ereignisse) (Studie 809-109 FAS und ROS)†				
Anzahl Ereignisse pro Patientenjahr (95 %-KI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

* Patienten, die in Studie 809-109 (n = 96) mit Placebo behandelt und anschließend in der Verlängerungsstudie auf die aktive Behandlung mit LUM/IVA umgestellt wurden (P-L/I). Patienten, die in einer der beiden Vorläufer-Studien mit LUM/IVA behandelt wurden [Studie 809-011 (n = 49) oder Studie 809-109 (n = 94)] und in der Verlängerungsstudie weiterhin die LUM/IVA-Behandlung erhielten (L/I-L/I).
 ‡ Die Baseline für beide Gruppen (P-L/I und L/I-L/I) war die Baseline von Studie 809-011 und Studie 809-109 (Vorläufer-Studie) und die entsprechende Anzahl „n“ bezieht sich auf das Analyseset der Vorläufer-Studie.
 ** Die LCI Substudie umfasste 117 Patienten in der L/I-L/I-Gruppe und 96 Patienten in der P-L/I-Gruppe.
 † FAS = vollständiges Analyseset (n = 103); es schließt Patienten ein, die in Studie 809-109 und in Studie 809-110 L/I erhielten, bewertet über den kumulativen Studienzeitraum für L/I; ROS = Roll-over-Set (n = 96); es schließt Patienten ein, die in Studie 809-109 Placebo erhielten und L/I in Studie 809-110, beurteilt über den aktuellen Studienzeitraum für Studie 809-110.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Lumacaftor-Exposition (AUC) ist bei gesunden erwachsenen Probanden etwa doppelt so hoch wie bei CF-Patienten. Die Ivacaftor-Exposition ist bei gesunden erwachsenen Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Bei zweimal täglicher Gabe wurden bei gesunden Probanden die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Lumacaftor und Ivacaftor in der Regel nach etwa 7-tägiger Behandlung erreicht, mit einem Kumulationsquotienten von etwa 1,9 bei

Lumacaftor. Aufgrund des CYP3A-Induktionseffekts von Lumacaftor ist die Steady-State-Exposition gegenüber Ivacaftor niedriger als die von Tag 1 (siehe Abschnitt 4.5).

Nach oraler Gabe von 400 mg Lumacaftor q12h / 250 mg Ivacaftor q12h in nicht nüchternem Zustand lag bei Lumacaftor der Steady-State-Mittelwert (± SD) der AUC_{0-12h} bei 198 (64,8) µg·h/ml und derjenige der C_{max} bei 25,0 (7,96) µg/ml, während bei Ivacaftor der Steady-State-Mittelwert (± SD) der AUC_{0-12h} bei 3,66 (2,25) µg·h/ml und derjenige der C_{max} bei 0,602 (0,304) µg/ml lag. Nach oraler Gabe von Ivacaftor allein als 150 mg q12h in nicht nüchternem Zustand lag der Steady-State-Mittelwert (± SD) der AUC_{0-12h} bei 9,08 (3,20) µg·h/ml und derjenige der C_{max} bei 1,12 (0,319) µg/ml.

Resorption

Nach oraler Mehrfachgabe von Lumacaftor nahm die Lumacaftor-Exposition im Dosisbereich von 50 mg bis 1000 mg alle 24 Stunden generell mit der Dosis zu. Bei Gabe mit einer fetthaltigen Mahlzeit stieg die Lumacaftor-Exposition im Vergleich zur nüchternen Einnahme um etwa das 2,0-Fache an. Die mediane (Bereich) T_{max} von Lumacaftor beträgt ungefähr 4,0 (2,0; 9,0) Stunden nach Nahrungsaufnahme.

Nach oraler Mehrfachgabe von Ivacaftor zusammen mit Lumacaftor nahm die Ivacaftor-Exposition von 150 mg alle 12 Stunden bis 250 mg alle 12 Stunden generell mit der Dosis zu. Bei Gabe mit einer fetthaltigen Mahlzeit stieg bei gesunden Probanden die Ivacaftor-Exposition bei Gabe in Kombination mit Lumacaftor um etwa das 3-Fache an. Daher sollte Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Die mediane (Bereich) T_{max} von Ivacaftor beträgt ungefähr 4,0 (2,0; 6,0) Stunden nach Nahrungsaufnahme.

Verteilung

Lumacaftor wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an Albumin. Nach oraler Gabe von Lumacaftor 400 mg alle 12 Stunden bei CF-Patienten nach Nahrungsaufnahme betrug das typische scheinbare Verteilungsvolumen schätzungsweise 23,5 l (48,7 %) für das zentrale Kompartiment und 33,3 l (30,5 %) für das periphere Kompartiment [Variationskoeffizient in Prozent (VK)].

Ivacaftor wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an alpha 1-saures Glycoprotein und Albumin. Nach oraler Gabe von Ivacaftor 250 mg alle 12 Stunden in Kombination mit Lumacaftor betrug das typische scheinbare Verteilungsvolumen schätzungsweise 95,0 l (53,9 %) für das zentrale Kompartiment und 201 l (26,6 %) für das periphere Kompartiment (VK).

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Lumacaftor ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Proteins BCRP ist.

Biotransformation

Lumacaftor wird beim Menschen nicht umfangreich metabolisiert und größtenteils unverändert mit den Fäzes eliminiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird Lumacaftor hauptsächlich durch Oxidation und Glucuronidierung metabolisiert.

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 Fünftel der Wirkstärke von Ivacaftor und wird nicht als pharmakologisch aktiv angesehen.

Elimination

Nach oraler Gabe von Lumacaftor wird der größte Teil von Lumacaftor (51 %) unverändert mit den Fäzes eliminiert. Lumacaftor wurde in vernachlässigbarem Umfang in unveränderter Form mit dem Urin ausge-

schieden. Die scheinbare terminale Halbwertszeit beträgt ungefähr 26 Stunden. Die typische scheinbare Clearance CL/F (VK) von Lumacaftor betrug bei CF-Patienten schätzungsweise 2,38 l/h (29,4 %).

Nach oraler Gabe von Ivacaftor allein wird der größte Teil von Ivacaftor (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert. Ivacaftor wurde in vernachlässigbarem Umfang als unverändertes Arzneimittel mit dem Urin ausgeschieden. Bei gesunden Probanden beträgt die Halbwertszeit von Ivacaftor bei gleichzeitiger Gabe von Lumacaftor ungefähr 9 Stunden. Die typische CL/F (VK) von Ivacaftor bei Gabe in Kombination mit Lumacaftor betrug bei CF-Patienten schätzungsweise 25,1 l/h (40,5 %).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach Mehrfachgabe von Lumacaftor/Ivacaftor über 10 Tage wiesen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) im Vergleich zu anhand demographischer Parameter zugeordneten gesunden Probanden höhere Expositionen auf (AUC_{0-12 h} um ungefähr 50 % und C_{max} um ungefähr 30 %). Die Auswirkung einer leicht eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A, Score 5 bis 6) auf die Pharmakokinetik von Lumacaftor in Kombination mit Ivacaftor wurde zwar nicht untersucht, doch ist davon auszugehen, dass der Anstieg der Exposition weniger als 50 % beträgt.

Es wurden keine Studien bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) durchgeführt, die Exposition ist voraussichtlich jedoch höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Pharmakokinetische Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht durchgeführt. In einer humanpharmakokinetischen Studie mit Lumacaftor allein fand sich eine minimale Elimination von Lumacaftor und seinen Metaboliten mit dem Urin (lediglich 8,6 % der Gesamtradioaktivität wurden im Urin wiedergefunden, mit 0,18 % als unveränderte Muttersubstanz). In einer humanpharmakokinetischen Studie mit Ivacaftor allein fand sich eine minimale Elimination von Ivacaftor und seinen Metaboliten mit dem Urin (lediglich 6,6 % der Gesamtradioaktivität wurden im Urin wiedergefunden). Eine pharmakokinetische Populationsanalyse der Clearance gegenüber der Creatinin-Clearance lässt bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion keinen Trend erkennen (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 65 Jahren wurden nicht untersucht.

Geschlecht

Der Einfluss des Geschlechts auf die Lumacaftor-Pharmakokinetik wurde mittels einer populationspharmakokinetischen Analyse an Daten aus klinischen Studien mit Lumacaftor bei gleichzeitiger Gabe von Ivacaftor untersucht. Die Ergebnisse deuten bei den phar-

makinetischen Parametern für Lumacaftor bzw. Ivacaftor auf keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten hin. Geschlechtsbedingte Dosisanpassungen sind nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Expositionen sind bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen auf der Grundlage von populationspharmakokinetischen (PK) Analysen vergleichbar, wie es in **Tabelle 10** gezeigt ist:

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lumacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es wurden keine spezifischen Studien zur Bewertung des phototoxischen Potentials von Lumacaftor durchgeführt; die Auswertung der verfügbaren nichtklinischen und klinischen Daten spricht jedoch nicht für eine phototoxische Belastung.

Ivacaftor

Effekte in Studien mit wiederholter Gabe wurden nur bei Expositionen beobachtet, die als ausreichend weit (> 25-fach bei Mäusen, > 45-fach bei Ratten und > 35-fach bei Hunden) über der maximalen humantherapeutischen Exposition von Ivacaftor bei Gabe von Orkambi liegend angesehen wurden, was eine geringe Relevanz für den klinischen Gebrauch anzeigt. Basierend auf den konventionellen Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Sicherheitspharmakologie

Ivacaftor bewirkte eine konzentrationsabhängige Hemmwirkung auf hERG (human ether-à-go-go related gene) Tail-Ströme, mit einer IC₁₅ von 5,5 µM, im Vergleich zur C_{max} (1,5 µM) für Ivacaftor in der therapeutischen Dosis für Lumacaftor/Ivacaftor. Jedoch wurde in einer telemetrischen Studie an Hunden mit Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg oder bei EKG-Messungen an Hunden in Studien mit Mehrfachgabe mit einer Dauer von bis zu 1 Jahr bei einer Dosis von 60 mg/kg/Tag (C_{max} nach 365 Tagen = 36,2 bis 47,6 µM) keine Ivacaftor-induzierte QT-Verlängerung beobachtet. Ivacaftor bewirkte

einen dosisabhängigen, jedoch nur vorübergehenden Anstieg der Blutdruckparameter bei Hunden in oralen Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg (siehe Abschnitt 5.1).

Trächtigkeit und Fertilität

Bei oraler Gabe an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogeneseperiode der fetalen Entwicklung in Dosen, die etwa dem 7-Fachen (Exposition gegenüber Ivacaftor und Metaboliten) bzw. 46-Fachen der Ivacaftor-Exposition am Menschen bei therapeutischen Lumacaftor/Ivacaftor-Dosen entsprachen, war Ivacaftor nicht teratogen. In maternaltoxischen Dosen bewirkte Ivacaftor bei Ratten Abnahmen des fetalen Körpergewichts sowie eine Zunahme der Häufigkeit an Variationen bei zervikalen Rippen, hypoplastischen Rippen und welligen Rippen sowie Unregelmäßigkeiten des Sternums, einschließlich Fusionen. Die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten in einer Dosierung von 200 mg/kg/Tag, wenn die Muttertiere vor und während der Frühträchtigkeit damit behandelt wurden. (Diese Dosierung führte zu Expositionen, die ungefähr dem 11- bzw. 7-Fachen der Exposition unter der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis der Ivacaftor-Komponente von Orkambi entsprachen, basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten, extrapoliert aus Tag 90-Expositionen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag in der 6-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe sowie Expositionen am Trächtigkeitstag 17 in der Pilotstudie zur embryofetalen Entwicklung bei dieser Spezies). Bei einer Dosierung von ≤ 100 mg/kg/Tag wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet. (Diese Dosierung führte zu ungefähr dem 8- bzw. 5-Fachen der Exposition unter der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis der Ivacaftor-Komponente von Orkambi basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten, extrapoliert aus Tag 90-Expositionen bei einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag in der 6-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe sowie Expositionen am Trächtigkeitstag 17 in der Studie zur embryofetalen Entwicklung bei dieser Spezies). Bei trächtigen Ratten und

Tabelle 10: Mittlere (SD) Exposition gegenüber Lumacaftor und Ivacaftor nach Altersgruppe

Altersgruppe	Dosis	Mittlere (SD) AUC _{ss} von Lumacaftor (µg·h/ml)	Mittlere (SD) AUC _{ss} von Ivacaftor (µg·h/ml)
Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren	200 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor alle 12 Stunden	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren	400 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor alle 12 Stunden	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Patienten ab 18 Jahren	Lumacaftor 400 mg/Ivacaftor 250 mg alle 12 Stunden	198 (64,8)	3,66 (2,25)

Kaninchen wurde Plazentagängigkeit von Ivacaftor beobachtet.

Peri- und postnatale Entwicklung

Ivacaftor bewirkte keine Entwicklungsdefekte bei den Nachkommen trächtiger Ratten, die ab der Trächtigkeit bis zur Geburt und Entwöhnung mit 100 mg/kg/Tag peroral behandelt wurden (dabei kam es zu Expositionen von etwa dem 4-Fachen der mit der empfohlenen humanen Höchstdosis der Ivacaftor-Komponente von Orkambi erzielten Exposition, basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten). Dosierungen über 100 mg/kg/Tag führten zu Überlebens- und Laktationsindizes von 92 % bzw. 98 % der Kontrollwerte sowie zu Abnahmen des Körpergewichts der Jungtiere.

Jungtiere

Kataraktbefunde wurden bei juvenilen Ratten beobachtet, die mit Ivacaftor-Dosen behandelt wurden, die dem 0,32-Fachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und dessen Metaboliten bei gleichzeitiger Anwendung mit Lumacaftor als Orkambi, entsprachen. Katarakte wurden bei Feten von Ratten, die während der Organogenese der fetalen Entwicklung mit Ivacaftor behandelt worden waren, bei Ratten-Jungtieren, die durch Milchaufnahme vor der Entwöhnung einer gewissen Exposition unterlagen, oder in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Ivacaftor nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Lumacaftor und Ivacaftor

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, in denen Lumacaftor und Ivacaftor gleichzeitig verabreicht wurden, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen bezüglich eines Potentials für additive und/oder synergistische Toxizitäten erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hypromelloseacetatsuccinat
Povidon (K30)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350)
Talkum
Carminsäure (E 120)
Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133 AI)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

Drucktinte

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Orkambi 100 mg/125 mg Filmtabletten

3 Jahre

Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Polychlorotrifluorethylen (PCTFE) / Polyvinylchlorid (PVC) mit einer papierkaschierten Aluminiumfolienabdeckung.

Orkambi 100 mg/125 mg Filmtabletten

Packung mit 112 (4 Packungen zu je 28) Filmtabletten.

Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten

Mehrfachpackung mit 112 (4 Packungen zu je 28) Filmtabletten .

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

19. November 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

18. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

04.2024

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

