

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Rosafarbene ovale Tabletten (Abmessungen: 14 × 8,4 × 6,8 mm) mit dem Aufdruck „2V125“ in schwarzer Tinte auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Orkambi ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind (siehe Abschnitte 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

Die empfohlene Dosis beträgt zwei Tabletten (eine Tablette enthält 200 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor) oral alle 12 Stunden (Tagesgesamtdosis 800 mg Lumacaftor/500 mg Ivacaftor).

Orkambi sollte mit einer fetthaltigen Speise eingenommen werden. Eine fetthaltige Mahlzeit oder ein fetthaltiger Imbiss 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 Orkambi mit einer fetthaltigen Speise 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.

#### Besondere Patientengruppen

##### 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 von zwei Tabletten morgens und einer Tablette abends (Tagesgesamtdosis 600 mg Lumacaftor/375 mg Ivacaftor) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Zur Anwendung von Orkambi 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 mit Vorsicht in einer maximalen Dosis von 400 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor Tagesgesamtdosis in Form von einer Tablette morgens und einer Tablette abends, oder weniger, anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

##### Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei Patienten, die Orkambi einnehmen, ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn mit der Gabe von CYP3A-Inhibitoren begonnen wird. Wird hingegen mit der Gabe von Orkambi bei Patienten begonnen, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, ist die Dosis in der ersten Behandlungswoche auf eine Tablette täglich (Tagesgesamtdosis 200 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor) zu reduzieren, um den Steady-State-Induktionseffekt von Lumacaftor zu ermöglichen. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.

Wenn Orkambi für mehr als eine Woche abgesetzt und anschließend wieder eingenommen wird, während gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren eingenommen werden, ist die Orkambi-Dosis in der ersten Woche nach Wiederaufnahme der Behandlung auf eine Tablette täglich zu reduzieren. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5).

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Orkambi mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 12 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

##### Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Patienten über 65 Jahren wurden nicht untersucht.

##### Art der Anwendung

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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, mit oder ohne die *F508del*-Mutation auf dem anderen Allel haben. Da die Ivacaftor-Exposition bei Gabe in Kombination mit Lumacaftor sehr deutlich reduziert ist, sollte Lumacaftor/Ivacaftor bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

#### Respiratorische Ereignisse

Respiratorische Ereignisse (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe und anormale Atmung) traten bei der Einleitung der Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie häufiger auf. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einem FEV<sub>1</sub> (percent predicted FEV<sub>1</sub>, ppFEV<sub>1</sub>) < 40 Prozent des Sollwerts ist begrenzt und eine zusätzliche Überwachung dieser Patienten wird bei der Einleitung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.8). Zur Aufnahme der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit einer aktuellen pulmonalen Exazerbation liegen keine Erfahrungen vor, und es wird davon abgeraten.

#### Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung

Anomalien der Leberfunktion, einschließlich fortgeschrittener Lebererkrankung, können bei CF-Patienten vorliegen. Bei einigen CF-Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurde über eine Verschlechterung der Leberfunktion 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 Ereignisse

Bei CF-Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor erhielten, wurde über Transaminasenanstiege berichtet. In einigen Fällen ging dieser Anstieg mit einem Anstieg des Gesamtserumbilirubinspiegels einher.

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  $> 5 \times$  die Obergrenze des Normalbereichs [ULN] bzw. ALT oder AST  $> 3 \times$  ULN bei Bilirubin  $> 2 \times$  ULN) ist die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abzusetzen und engmaschige Labortests durchzuführen, bis die Abweichungen zurückgehen. Nach erfolgter Normalisierung der erhöhten Transaminasenwerte sind Nutzen und Risiken einer Wiederaufnahme der Behandlung abzuwägen (siehe Abschnitt 4.2, 4.8 und 5.2).

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

##### CYP3A-Substrate

Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor. Die Gabe von Orkambi kann die systemische Exposition gegenüber Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, reduzieren und so deren therapeutische Wirkung verringern. Die gleichzeitige Anwendung von empfindlichen CYP3A-Substraten oder CYP3A-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber hormonalen Kontrazeptiva erheblich verringern und deren Wirksamkeit reduzieren. Hormonale Kontrazeptiva einschließlich oraler, injizierbarer, transdermaler 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. Die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit starken CYP3A-Induktoren, wie z.B. Rifampicin, reduziert deutlich die Ivacaftor-Exposition, wodurch sich die therapeutische Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor verringern kann. 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 Abschnitt 4.2 und 5.2).

##### Katarakte

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der 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.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 in der ersten Behandlungswoche auf eine Tablette täglich (Tagesgesamtdosis 200 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor) zu reduzieren, um den Steady-State-Induktionseffekt von Lumacaftor zu ermöglichen. Nach Ablauf dieses Zeitraums ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis gemäß Abschnitt 4.2 fortzusetzen. Wenn Lumacaftor/Ivacaftor für mehr als eine Woche abgesetzt wird, ist die Dosis in der ersten Woche nach Wiederaufnahme der Behandlung auf eine Tablette täglich zu reduzieren.

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.

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.

##### 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.

##### Nachgewiesene und sonstige möglicherweise signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die nachgewiesenen oder voraussichtlichen Auswirkungen von Lumacaftor/Ivacaftor auf andere Arzneimittel bzw. die Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Lumacaftor/Ivacaftor sind in Tabelle 1 auf Seite 3 aufgeführt. Die in der Tabelle aufgeführten Informationen stammen hauptsächlich aus *In-vitro*-Studien. Die in Tabelle 1 unter „Klinische Anmerkung“ aufgeführten Empfehlungen basieren auf Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien, klinischer Relevanz oder aufgrund von Ausscheidungswegen vorhergesagten Wechselwirkungen. Arzneimittelwechselwirkungen mit der größten klinischen Relevanz sind zuoberst aufgeführt.

#### 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.

**Tabelle 1: Nachgewiesene und sonstige möglicherweise signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln – Dosiseempfehlungen bei Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit anderen Arzneimitteln**

<b>Gruppe des Begleit Arzneimittels:</b>		
<b>Bezeichnung des Wirkstoffs</b>	<b>Wirkung</b>	<b>Klinische Anmerkung</b>
<b>Begleit Arzneimittel mit der höchsten klinischen Relevanz</b>		
<b>Antiallergika:</b>		
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, um den gewünschten klinischen Effekt zu erzielen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Fexofenadin verändern.
<b>Antibiotika:</b>		
Clarithromycin, Telithromycin	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Clarithromycin, Telithromycin  ↓ Clarithromycin, Telithromycin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen, wenn mit der Gabe von Clarithromycin oder Telithromycin begonnen wird.  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 Expositionen gegenüber Clarithromycin und Telithromycin reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
Erythromycin	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Erythromycin  ↓ Erythromycin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Erythromycin wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen.  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.
<b>Antiepileptika:</b>		
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.
<b>Antimykotika:</b>		
Itraconazol*, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch diese Antimykotika  ↓ Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM  ↓ Posaconazol Aufgrund der Induktion von UGT durch LUM	Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen, wenn mit der Gabe dieser Antimykotika begonnen wird.  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.  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.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Gruppe des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs		
	Wirkung	Klinische Anmerkung
<b>Antimykotika:</b> Fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Fluconazol  ↓ 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	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen.  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.
<b>Antiphlogistika:</b> 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.
<b>Arzneimittel gegen Mykobakterien:</b> Rifabutin, Rifampicin*, Rifapentin	↔ LUM ↓ IVA Aufgrund der Induktion von CYP3A durch Arzneimittel gegen Mykobakterien  ↓ Rifabutin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM  ↔ Rifampicin, Rifapentin	Die gleichzeitige Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit diesen Arzneimitteln gegen Mykobakterien wird nicht empfohlen. Die Ivacaftor-Exposition wird dadurch verringert, was die Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor reduziert.  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.
<b>Benzodiazepine:</b> 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 Exposition gegenüber Midazolam oder Triazolam reduzieren, was deren Wirksamkeit verringert.
<b>Hormonale Kontrazeptiva:</b> 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 verlässlich wirksame Verhütungsmethode anzusehen. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber hormonalen Kontrazeptiva reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
<b>Immunsuppressiva:</b> 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 reduzieren, was die Wirksamkeit dieser Immunsuppressiva verringern kann. Die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei organtransplantierten Patienten wurde nicht untersucht.
<b>Protonenpumpenhemmer:</b> 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 Exposition gegenüber diesen Protonenpumpenhemmern reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
<b>Phytotherapeutika:</b> 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.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 5



## Fortsetzung Tabelle 1

Gruppe des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs			Wirkung	Klinische Anmerkung
Sonstige Begleitarzneimittel mit klinischer Relevanz				
<b>Antiarrhythmika:</b>				
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 erhalten. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Digoxin verändern.
<b>Antikoagulantien:</b>				
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.
<b>Antidepressiva:</b>				
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 Expositionen 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.
<b>Kortikosteroide, systemische:</b>				
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 Expositionen gegenüber Methylprednisolon und Prednison reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.
<b>H2-Blocker:</b>				
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.
<b>Orale Hypoglykämika:</b>				
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 Arzneimittelwechselwirkungen sind vorhergesagte Wechselwirkungen.				

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lumacaftor und/oder Ivacaftor und deren Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Lumacaftor und Ivacaftor in die Milch laktierender weiblicher Ratten übergehen. Daher können Risiken für den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu beenden ist oder ob auf die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor ver-

zichtet werden soll / die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

## Fertilität

Lumacaftor hatte keine Auswirkungen auf Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten. Ivacaftor beeinträchtigte Fertilitäts- und Fortpflanzungsleistungsindizes bei männlichen und weiblichen Ratten. Bei Gabe von

≤ 100 mg/kg/Tag wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Orkambi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss 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, die bei Patienten ab 12 Jahren unter Lumacaftor/Ivacaftor in den gepoolten placebokontrollierten Phase-3-Studien auftraten, waren Dyspnoe (14,0 % versus 7,8 % unter Placebo), Diarrhö (11,0 % versus 8,4 % unter Placebo) und Übelkeit (10,2 % versus 7,6 % unter Placebo).

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei mindestens 0,5 % der Patienten auftraten, waren hepatobiliäre Ereignisse, z. B. erhöhte Transaminasenwerte, cholestatische Hepatitis und hepatische Enzephalopathie.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit einer 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, festgestellt wurden, sind in Tabelle 2 dargestellt und nach Systemorganklasse, Häufigkeit und Nebenwirkungen aufgeführt. Die bei Ivacaftor allein beobachteten Nebenwirkungen sind ebenfalls in Tabelle 2 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach der Häufigkeit entsprechend der MedDRA-Klassifikation angeordnet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Sicherheitsdaten von Patienten, die in der Rollover-Langzeitstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit (Studie 3) weitere 24 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, waren ähnlich denen der 24-wöchigen placebokontrollierten Studien (siehe Abschnitt 5.1).

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### **Hepatobiliäre Ereignisse**

Während der 24-wöchigen, placebokontrollierten Phase-3-Studien betrug die Inzidenz maximaler Transaminasespiegel (ALT oder AST)  $> 8$ ,  $> 5$  bzw.  $> 3 \times$  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 unerwünschte Ereignisse mit einem Transaminasenanstieg, davon drei mit einem gleichzeitigen Anstieg des Ge-

**Tabelle 2: 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
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen*, Schwindel*
	Gelegentlich	Hepatische Enzephalopathie†
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ohrenscherzen*, Ohrenbeschwerden*, Tinnitus*, Trommelfellhyperämie*, vestibuläre Störung*
	Gelegentlich	Ohrverstopfung*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Verstopfte Nase*, Dyspnoe
	Häufig	Atmung anormal, oropharyngeale Schmerzen, Nebenhöhlenverstopfung*, Rhinorrhoe, Pharynxerythem*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Abdominalschmerzen*, Diarrhoe, Übelkeit
	Häufig	Flatulenz, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Erhöhte Transaminasenwerte
	Gelegentlich	Cholestatische Hepatitis‡
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Unregelmäßige Menstruation, Dysmenorrhoe, Metrorrhagie, gutartige Knoten in der Brust*
	Gelegentlich	Menorrhagie, Amenorrhoe, Polymenorrhoe, Entzündung der Brustdrüse*, Gynäkomastie*, Erkrankung der Brustwarze*, Schmerzen der Brustwarze*, Oligomenorrhoe
Untersuchungen	Sehr häufig	Bakterien im Sputum*

\* Bei Patienten in klinischen Studien mit Ivacaftor-Monotherapie (einem Bestandteil von Orkambi) beobachtete Nebenwirkungen und deren Häufigkeit.

† 1 Patient von 738

‡ 2 Patienten von 738

samtbilirubinspiegels. 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).

##### **Respiratorische Ereignisse**

Während der 24-wöchigen, placebokontrollierten Phase-3-Studien betrug die Inzidenz unerwünschter respiratorischer Reaktionen (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe 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 Ereignisse war häufiger bei Patienten mit einem niedrigeren FEV<sub>1</sub> vor Behandlungsbeginn. Bei den Patienten mit einem ppFEV<sub>1</sub>  $< 70$  lag sie bei 29,6 %, bei den Patienten mit einem ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$  bei 37,7 %, im Vergleich zu

21,0 % bzw. 21,4 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. 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 Ereignisse waren leicht bis mäßig ausgeprägt, nicht schwerwiegend und führten nicht zu einer Unterbrechung der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

##### **Menstruationsanomalien**

Während der 24-wöchigen, placebokontrollierten Phase-3-Studien 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.

Kinder und Jugendliche

Es wurden Sicherheitsdaten für 194 Kinder und Jugendliche mit CF im Alter zwischen 12 und 17 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind und Lumacaftor/Ivacaftor in den placebokontrollierten Phase-3-Studien erhielten, erhoben. Das Sicherheitsprofil bei diesen Kindern und Jugendlichen entspricht dem bei erwachsenen Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Bei einer Überdosierung mit Orkambi 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.

Unerwünschte Ereignisse, die mit einer erhöhten Inzidenz von  $\geq 5\%$  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

Wirkmechanismus

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; Kanal-schaltverhalten). 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

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.

Die Veränderungen des ppFEV<sub>1</sub> mit Lumacaftor allein oder in Kombination mit Ivacaftor wurden in dieser Studie ebenfalls untersucht. Der Behandlungsunterschied zwischen Lumacaftor 400 mg q12h allein und Placebo, bewertet als mittlere absolute Veränderung des ppFEV<sub>1</sub>, 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).

Klinische Wirksamkeit**Studien bei CF-Patienten, 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 Speise ein. Patienten aus diesen Studien waren für die Übernahme in

eine verblindete Erweiterungsstudie qualifiziert.

Studie 1 wertete die Daten von 549 CF-Patienten ab 12 Jahren (Durchschnittsalter 25,1 Jahre) mit einem FEV<sub>1</sub> in Prozent des Sollwerts (ppFEV<sub>1</sub>) zwischen 40 und 90 beim Screening (mittleres ppFEV<sub>1</sub> 60,7 zu Baseline [Bereich: 31,1 bis 94,0]) aus. Studie 2 wertete die Daten von 559 Patienten ab 12 Jahren (Durchschnittsalter 25,0 Jahre) mit einem ppFEV<sub>1</sub> zwischen 40 und 90 beim Screening (mittleres ppFEV<sub>1</sub> 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 Leberfunktionstests 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 ppFEV<sub>1</sub> von Baseline bis Behandlungswoche 24. Weitere Wirksamkeitsvariablen waren die relative Veränderung des ppFEV<sub>1</sub> von Baseline, die absolute Veränderung des BMI von Baseline, die absolute Veränderung des CFQ-R-Scores für die Atemwegs-symptomatik von Baseline, der Anteil Patienten, die eine relative Veränderung des ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 5\%$  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 ppFEV<sub>1</sub> (Tabelle 3 auf Seite 8). Die durchschnittliche Verbesserung des ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> von Baseline bis Tag 15 betrug 2,51 Prozentpunkte in den gepoolten Studien 1 und 2 ( $P < 0,0001$ ). Verbesserungen beim ppFEV<sub>1</sub> wurden unabhängig von Alter, Schwere der Erkrankung, Geschlecht und geographischer Region beobachtet. Die Phase-3-Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor umfassten 81 Patienten mit ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$  zu Baseline. Der Behandlungsunterschied in dieser Untergruppe war mit dem bei Patienten mit ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40$  beobachteten vergleichbar. Der Behandlungsunterschied zwischen 400 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor q12h und Placebo bei der mittleren absoluten Veränderung (95 %-KI) des ppFEV<sub>1</sub> von Baseline bis Woche 24 in den gepoolten Studien 1 und 2 betrug 3,39 Prozentpunkte ( $P = 0,0382$ ) bei Patienten mit einem ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$  und 2,47 Prozentpunkte ( $P < 0,0001$ ) bei Patienten mit einem ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40$ .

Zu Woche 24 war der Anteil Patienten ohne pulmonale Exazerbationen bei den mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten signifikant höher als bei Placebo-Patienten. In der gepoolten Analyse lag die

Tabelle 3. Zusammenfassung der primären Endpunkte und wichtigsten sekundären Endpunkte in Studie 1 und Studie 2\*

		Studie 1		Studie 2		Gepoolt (Studie 1 und Studie 2)	
		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)
<b>Absolute Veränderung des ppFEV<sub>1</sub> bis Woche 24 (Prozentpunkte)</b>	Behandlungsunterschied	–	2,41 (P = 0,0003) <sup>†</sup>	–	2,65 (P = 0,0011) <sup>†</sup>	–	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)
<b>Relative Veränderung des ppFEV<sub>1</sub> bis Woche 24 (%)</b>	Behandlungsunterschied	–	4,15 (P = 0,0028) <sup>†</sup>	–	4,69 (P = 0,0009) <sup>†</sup>	–	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)
<b>Absolute Veränderung des BMI bis Woche 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Behandlungsunterschied	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) <sup>†</sup>	–	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)
<b>Absolute Veränderung des CFQ-R-Scores für die Atemwegssymptomatik bis Woche 24 (Punkte)</b>	Behandlungsunterschied	–	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)
<b>Anteil Patienten mit ≥ 5 % relativer Veränderung des ppFEV<sub>1</sub> bis Woche 24</b>	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Quotenverhältnis (Odds Ratio)	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
<b>Anzahl der pulmonalen Exazerbationen bis Woche 24</b>	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 jeder Verumgruppe 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.

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 3 ist eine multizentrische Parallelgruppen-Phase-3-Rollover-Studie mit CF-Patienten, die Patienten aus Studie 1 und Studie 2 einschließt. Von den 1108 Patienten, die in Studie 1 oder Studie 2 eine Behandlung erhielten, wurden 1029 (93 %) in die Studie 3 aufgenommen und mit Verum behandelt. Diese 96-wöchige Studie soll die Sicherheit und Wirksamkeit der Langzeit-Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor untersuchen und läuft derzeit noch.

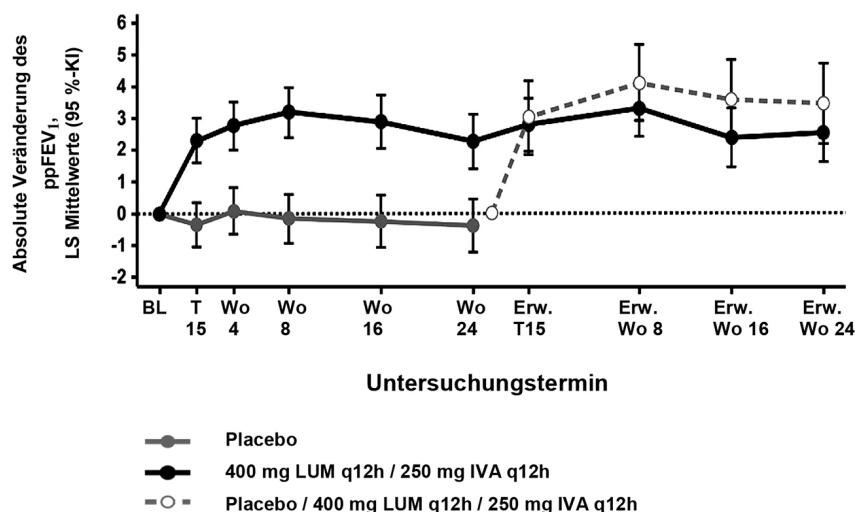
Eine *Ad-hoc*-Wirksamkeitsanalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten, die in Studie 1 oder Studie 2 Lumacaftor/Ivacaftor (400 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor q12h) erhalten hatten, die Untersuchung in Woche 24 in Studie 3 abgeschlossen hatten (bis zu 48 Behandlungswochen). Die bei mit Lumacaftor/Ivacaftor in Studie 1 oder Studie 2 behandelten Patienten beobachteten Verbesserungen des ppFEV<sub>1</sub> hielten in Studie 3 an (Abbildung 1 auf Seite 9). Zu Woche 24 in Studie 3 entsprachen die Verbesserungen des ppFEV<sub>1</sub> einer absoluten

Veränderung um 2,6 Prozentpunkte und einer relativen Veränderung um 4,7 % gegenüber Baseline in Studie 1 oder Studie 2. Patienten, die in Studie 1 oder Studie 2 über 24 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, zeigten weitere Verbesserungen des BMI nach den zusätzlichen 24 Wochen. Die mittlere absolute Veränderung des BMI von Baseline in Studie 1 oder Studie 2 bis Woche 24 in Studie 3 betrug 0,56 kg/m<sup>2</sup> ( $P < 0,0001$ ).

Darüber hinaus war bei den in Studie 1 oder Studie 2 über 24 Wochen mit Placebo behandelten Patienten die Größenordnung der Verbesserung des ppFEV<sub>1</sub> bis Tag 15 der Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung (400 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor q12h) in Studie 3 (Abbildung 1) – 3,0 Prozentpunkte absolute und 4,8 % relative Veränderung gegenüber Baseline in Studie 3 – vergleichbar mit der in den Verumgruppen in Studie 1 und Studie 2 beobachteten Verbesserung. Die mittlere absolute Veränderung des BMI von Baseline in Studie 1 oder Studie 2 bis Woche 24 in Studie 3 bei Patienten, die anfangs mit Placebo und



Abbildung 1. Absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub> in Prozent des Sollwerts von Baseline bis zu jeder Untersuchung in Studie 3



anschließend mit Lumacaftor/Ivacaftor (400 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor q12h) behandelt wurden, lag bei 0,34 kg/m<sup>2</sup> ( $P < 0,0001$ ).

Langzeitdaten zeigen außerdem, dass ein früherer Behandlungsbeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor (400 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor q12h) die Rate pulmonaler Exazerbationen verringert. Bei Patienten, die bis zu 48 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, lag die Ereignisrate pulmonaler Exazerbationen pro Jahr (0,64; 95 %-KI: 0,55, 0,76) niedriger als bei Patienten, die 24 Wochen Placebo in Studie 1 oder Studie 2 und anschließend bis zu 24 Wochen Lumacaftor/Ivacaftor in Studie 3 erhielten (0,96; 95 %-KI: 0,79, 1,17).

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

Studie 4 war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-2-Studie mit 125 CF-Patienten ab 18 Jahren, die ein ppFEV<sub>1</sub> von 40 bis einschließlich 90 hatten und die F508del-Mutation auf einem Allel plus ein zweites Allel mit einer Mutation, die voraussichtlich 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 ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> gegenüber Placebo (Behandlungsunterschied 0,60 [ $P = 0,5978$ ]) sowie zu keiner wesentlichen Verbesserung des BMI oder Gewichts (siehe Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

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

schen 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 ( $\pm$ SD) der AUC<sub>0-12h</sub> bei 198 (64,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  und derjenige der C<sub>max</sub> bei 25,0 (7,96)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , während bei Ivacaftor der Steady-State-Mittelwert ( $\pm$ SD) der AUC<sub>0-12h</sub> bei 3,66 (2,25)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  und derjenige der C<sub>max</sub> bei 0,602 (0,304)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  lag. Nach oraler Gabe von Ivacaftor allein als 150 mg q12h in nicht nüchternem Zustand lag der Steady-State-Mittelwert ( $\pm$ SD) der AUC<sub>0-12h</sub> bei 9,08 (3,20)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  und derjenige der C<sub>max</sub> bei 1,12 (0,319)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### 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 Speise stieg die Lumacaftor-Exposition im Vergleich zur nüchternen Einnahme um etwa das 2,0-Fache an. Die mediane (Bereich) t<sub>max</sub> 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 Speise 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 Speise eingenommen werden. Die mediane (Bereich) t<sub>max</sub> 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 (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).

#### 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 ausgeschieden. 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 %).

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 ( $AUC_{0-12h}$  um ungefähr 50 % und  $C_{max}$  um ungefähr 30 %). Daher ist die Orkambi-Dosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) auf zwei Tabletten morgens und eine Tablette abends (Tagesgesamt-dosis 600 mg Lumacaftor/375 mg Ivacaftor) zu reduzieren. 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. Daher ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich.

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. Daher ist Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung mit Vorsicht in einer maximalen Dosis von einer Tablette morgens und einer Tablette abends (Tagesgesamt-dosis 400 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor) oder weniger anzuwenden (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 Kreatinin-Clearance lässt bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion keinen Trend erkennen. Daher wird für Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion für Lumacaftor/Ivacaftor keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Lumacaftor/Ivacaftor jedoch mit Vorsicht verabreicht werden.

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

**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  $IC_{15}$  von  $5,5 \mu M$ , im Vergleich zur  $C_{max}$  ( $1,5 \mu M$ ) 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  $47,6 \mu M$ ) 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. In einer gründlichen klinischen QT-Studie, in der entweder 600 mg Lumacaftor einmal täglich/250 mg Ivacaftor q12h oder 1000 mg Lumacaftor einmal täglich/450 mg Ivacaftor q12h bewertet wurde, wurden keine wesentlichen Veränderungen des QTc-Intervalls oder des Blutdrucks beobachtet, was eine fehlende Übertragbarkeit dieser nicht-klinischen Ergebnisse auf die klinische Anwendung aufzeigt.

Trächtigkeit und Fertilität

Bei oraler Gabe an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogenese-Phase der fetalen Entwicklung in Dosen, die etwa

dem 10-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 (was zu Expositionen führte, die ungefähr dem 11- bzw. 14-Fachen der Exposition unter der maximalen empfohlenen humantherapeutischen Dosis der Ivacaftor-Komponente von Orkambi basierend auf den aufsummierten AUCs von Ivacaftor und seinen Metaboliten, entsprachen, extrapoliert aus Tag 90-Expositionen bei einer Dosierung von 150 mg/kg/Tag in der 6-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei dieser Spezies), wenn die Muttertiere vor und während der Frühträchtigkeit damit behandelt wurden. Bei einer Dosierung von  $\leq 100$  mg/kg/Tag (mit ungefähr dem 8-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 Expositionen bei Tag 90 in einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag in der 6-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei dieser Spezies) wurden keine Auswirkungen auf Indizes der männlichen oder weiblichen Fertilität und Fortpflanzungsleistung 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. Dosierungen über 100 mg/kg/Tag bewirkten eine 92 %ige bzw. 98 %ige Reduktion der Überlebens- und Laktationsindizes sowie 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-Phase 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 Al)  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

Drucktinte

Schellack  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Propylenglycol  
Ammoniumhydroxid

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung aus PCTFE (Polychlortrifluor-ethylen)/PVC (Polyvinylchlorid) mit einer papierkaschierten Aluminiumfolienabdeckung.

Packungsgröße: 56 Tabletten (2 Packungen mit jeweils 28 Tabletten), 112 Tabletten (4 Packungen mit jeweils 28 Tabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited  
2 Kingdom Street  
London  
W2 6BD  
Vereinigtes Königreich  
Tel.: +44 (0) 1923 437672

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1059/001  
EU/1/15/1059/002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19. November 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt