

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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 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 × 7,6 × 4,9 mm) mit dem Aufdruck „1V125“ in schwarzer Tinte auf einer Seite.

Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten

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-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

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Jahren

Alter	Dosis	Gesamttagesdosis
6 bis 11 Jahre	2 Tabletten Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 400 mg/ Ivacaftor 500 mg
12 Jahre und älter	2 Tabletten Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 800 mg/ Ivacaftor 500 mg

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 ist bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, bei der Einleitung der Behandlung in der ersten Behandlungswoche eine Dosisreduktion auf eine Tablette täglich (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren; Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten ab 12 Jahren) vorzunehmen, um die Induktionswirkung von Lumacaftor im Steady State zu berücksichtigen. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.

Wenn die Behandlung länger als eine Woche unterbrochen und dann wieder aufgenommen wird, während der Patient starke CYP3A-Inhibitoren einnimmt, ist die Dosis in der ersten Behandlungswoche nach Wiederaufnahme der Therapie auf eine Tablette täglich zu reduzieren (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren; Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten ab 12 Jahren). 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 eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Einschränkung der Leberfunktion	Dosisanpassung	Gesamttagesdosis
Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung	<i>Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren</i> 400 mg Lumacaftor + 500 mg Ivacaftor <i>Für Patienten ab 12 Jahren</i> 800 mg Lumacaftor + 500 mg Ivacaftor
Mittelschwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	<i>Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren</i> 2 Tabletten zu 100 mg/125 mg am Morgen + 1 Tablette zu 100 mg/125 mg am Abend (12 Stunden später) <i>Für Patienten ab 12 Jahren</i> 2 Tabletten zu 200 mg/125 mg am Morgen + 1 Tablette zu 200 mg/125 mg am Abend (12 Stunden später)	<i>Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren</i> 300 mg Lumacaftor + 375 mg Ivacaftor <i>Für Patienten ab 12 Jahren</i> 600 mg Lumacaftor + 375 mg Ivacaftor
Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)	<i>Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren</i> 1 Tablette zu 100 mg/125 mg am Morgen + 1 Tablette zu 100 mg/125 mg am Abend (12 Stunden später) oder eine reduzierte Tagesdosis <i>Für Patienten ab 12 Jahren</i> 1 Tablette zu 200 mg/125 mg am Morgen + 1 Tablette zu 200 mg/125 mg am Abend (12 Stunden später) oder eine reduzierte Tagesdosis	<i>Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren</i> 200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor oder eine reduzierte Tagesdosis <i>Für Patienten ab 12 Jahren</i> 400 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor oder eine reduzierte Tagesdosis

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten 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 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, 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 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 Gesamtserumbilirubinspiegels 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 x die Obergrenze des Normalbereichs [ULN] bzw. ALT oder AST > 3 x ULN bei Bilirubin > 2 x ULN und/oder klinischer Gelbsucht) ist die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abzusetzen und engmaschige Labortests 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).

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, 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. 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 Natrium (23 mg) 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 besteht 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

Die nachgewiesenen oder voraussichtlichen Auswirkungen von Lumacaftor/Ivacaftor auf andere Arzneimittel bzw. die Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Lumacaftor/Ivacaftor sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die in Tabelle 3 aufgeführten Informationen stammen hauptsächlich aus *In-vitro*-Studien. Die in Tabelle 3 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 3: Nachgewiesene und sonstige möglicherweise signifikante Wechselwirkungen – Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Begleitarzneimittel 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.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs		
Wirkung	Klinische Anmerkung	
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 ↓ 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.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
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.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs		
	Wirkung	Klinische Anmerkung
Fluconazol	<p>↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Fluconazol</p> <p>↓ 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</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen.</p> <p>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.</p>
Antiphlogistika: Ibuprofen	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ Ibuprofen Aufgrund der Induktion von CYP3A/2C8/2C9 durch LUM</p>	<p>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.</p>

Arzneimittelklasse des Begleitarszneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
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 ↔ 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.
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, transdernaler 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.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
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 reduzieren, 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 erhalten. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Digoxin verändern.

Arzneimittelklasse des Begleitarszneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
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 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.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
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 Expositionen 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

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 lactierender 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 verzichtet 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

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 beeinträchtigte 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, die in klinischen 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 waren hepatobiliäre Ereignisse, z. B. erhöhte Transaminasenwerte, cholestatische Hepatitis und hepatische Enzephalopathie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in den 24-wöchigen placebokontrollierten Phase-3-Studien (Studien 1 und 2) bei Patienten ab 12 Jahren und in einer 24-wöchigen placebokontrollierten Studie an Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Studie 7), die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, festgestellt wurden, sind in Tabelle 4 dargestellt und nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die bei Ivacaftor allein beobachteten Nebenwirkungen sind ebenfalls in Tabelle 4 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).

Tabelle 41: 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
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypertonie
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, 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 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*
	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

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 3) für bis zu weitere 96 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, waren ähnlich denen der 24-wöchigen placebokontrollierten Studien (siehe Abschnitt 5.1).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hepatobiliäre Nebenwirkungen

Während der Studien 1 und 2 betrug die Inzidenz maximaler Transaminasespiegel (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 1 und 2 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 5) 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 1 und 2 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 1 und 2 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 mittleren 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 für 60 Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren (Studie 8), 161 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Studien 6 und 7) 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 1 und 2 eingeschlossen.

Das Sicherheitsprofil bei diesen Kindern und Jugendlichen entspricht im Allgemeinen dem bei erwachsenen Patienten.

Daten zur Langzeitsicherheit aus einer 96-wöchigen Rollover-Verlängerungsstudie 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 8) erhoben wurden, sowie mit den Sicherheitsdaten von Patienten im Alter von 6 bis 11 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 9), stimmten generell mit den Daten aus den 24-wöchigen Vorläufer-Studien an Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Studie 6 und Studie 7) überein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren

Das hepatobiliäre System betreffende Nebenwirkungen

Während der 24-wöchigen offenen klinischen Phase 3-Studie an 58 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Studie 6) lag die Inzidenz maximaler Transaminasenspiegel (ALT oder AST) von > 8, > 5 und > 3 x oberer Normgrenzwert (ULN) bei 5,3 %, 8,8 % bzw. 19,3 %. Keiner der Patienten zeigte Gesamtbilirubinspiegel von > 2 x 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 dauerhaft absetzte.

Während der 24-wöchigen, placebokontrollierten klinischen Phase-3-Studie an 204 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Studie 7) lag die Inzidenz maximaler Transaminasenspiegel (ALT oder AST) von > 8, > 5 und > 3 x 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 x ULN. Zwei Patienten in der Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe und zwei Patienten in der Placebo-Gruppe setzten die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen dauerhaft ab.

Respiratorische Nebenwirkungen

Während der 24-wöchigen offenen klinischen Phase 3-Studie (Studie 6) an 58 Patienten im Alter von 6 bis 11 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 7) an Patienten im Alter von 6 bis 11 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 4-6 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 $\geq 5\%$ 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; 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 7 (siehe Klinische Wirksamkeit und Sicherheit) - bei Patienten im Alter von 6 bis 11 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 1 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 2 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 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 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 Patienten, die eine relative Veränderung des ppFEV₁ $\geq 5 \%$ 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 ppFEV₁ (Tabelle 5). 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 1 und 2 (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 1 und 2 betrug 3,39 Prozentpunkte (P = 0,0382) bei Patienten mit einem ppFEV₁ < 40 und 2,47 Prozentpunkte (P < 0,0001) bei Patienten mit einem ppFEV₁ ≥ 40 .

Tabelle 5: 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)
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 Atemwegs- symptomatik 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)

		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)
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 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.

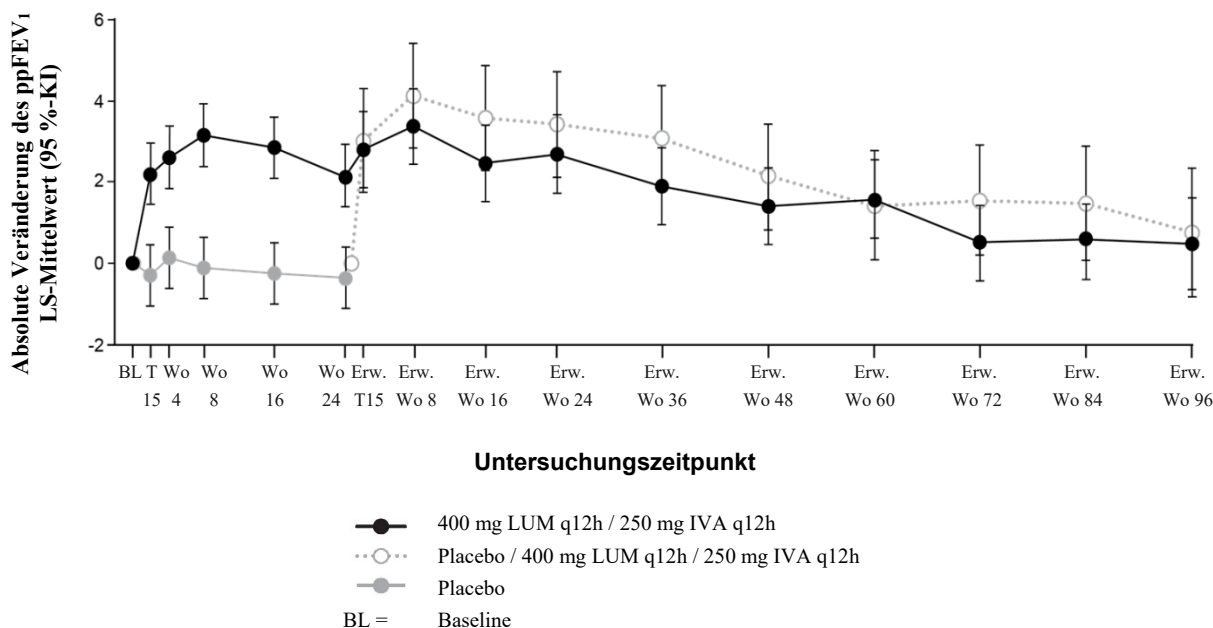
Zu Woche 24 war der Anteil Patienten ohne pulmonale Exazerbationen bei den mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten signifikant höher als bei Placebo-Patienten. In der gepoolten Analyse lag die Rate Ratio (Ratenverhältnis) für Exazerbationen bis Woche 24 bei mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten 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 war eine multizentrische Parallelgruppen-Phase-3-Rollover-Verlängerungsstudie mit CF-Patienten, die Patienten ab 12 Jahren aus Studie 1 und Studie 2 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 1 oder Studie 2 eine Behandlung erhielten, wurde in Studie 3 für 1.029 (93 %) eine Dosis festgelegt und sie wurden für bis zu weitere 96 Wochen (d. h. bis zu insgesamt 120 Wochen) mit Verum behandelt (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 3, wobei zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse erfolgte, die Daten bis zu Woche 96 von Studie 3 einschloss.

Die in Studie 1 oder Studie 2 mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten zeigten eine Wirkung, die nach weiteren 96 Wochen bis zum Ende von Studie 3 im Verhältnis zum Ausgangswert erhalten blieb. Bei Patienten, die von Placebo auf die Verumbehandlung umgestellt wurden, waren ähnliche Veränderungen festzustellen wie bei Patienten, die in Studie 1 oder Studie 2 mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden (siehe Tabelle 5). Die Ergebnisse von Studie 3 sind in Abbildung 1 und Tabelle 6 dargestellt.

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



† Aus den Studien 1, 2 und 3.

Tabelle 6: Langzeitwirkung von Lumacaftor/Ivacaftor in Studie 3*

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 ppFEV ₁ ‡	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/m ²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		

	Umstellung von Placebo auf 400 mg Lumacaftor q12h/ 250 mg Ivacaftor q12h (n = 176)**			400 mg Lumacaftor q12h/ 250 mg Ivacaftor q12h (n = 369)†		
Ausgangswert und Endpunkt	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert (95 %-KI)	P-Wert	Mittelwert (SD)	LS Mittelwert (95 %-KI)	P-Wert
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
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 1 und 2 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 1 und 2 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 3. Die Ausgangswerte der Gruppe mit 400 mg Lumacaftor q12h / 250 mg Ivacaftor q12h waren die Ausgangswerte für Studie 1 und 2.

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 ppFEV₁ 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 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).

Klinische Studien an CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Studie 7 war eine 24-wöchige, placebokontrollierte klinische Phase 3-Studie an 204 CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (mittleres Alter 8,8 Jahre). In dieser Studie wurden Patienten mit einem Lungenclearance-Index (LCI_{2,5}) ≥ 7,5 beim ersten Screening-Besuch (mittlerer LCI_{2,5} 10,28 bei Ausgangswerthebung [Bereich: 6,55 bis 16,38]) und einem ppFEV₁ ≥ 70 beim Screening (mittlerer ppFEV₁ 89,8 bei Ausgangswerthebung [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 x ULN) oder ALT oder AST > 5 x ULN oder Gesamtbilirubin > 2 x ULN wurden ausgeschlossen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die absolute Veränderung des LCI_{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 7 unten gezeigt:

Tabelle 7: Zusammenfassung der primären und maßgeblichen sekundären Zielkriterien von Studie 7

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg alle 12 Std. (n = 103)
Primärer Endpunkt			
Absolute Veränderung des Lungenclearance-Index (LCI_{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.

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).

Patienten mit CF ab 6 Jahren aus Studie 6 und Studie 7 wurden in eine multizentrische Rollover-Verlängerungsstudie der Phase 3 (Studie 9) übernommen. Diese Verlängerungsstudie war dazu vorgesehen, die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu untersuchen. Von den 262 Patienten, die in Studie 6 und Studie 7 ein Studienmedikament erhielten, wurden 239 (91 %) in der Verlängerungsstudie mit Verum behandelt (Patienten von 6 bis < 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 8 gezeigt.

Tabelle 8: Langzeitwirkung von Lumacaftor/Ivacaftor in Studie 9

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) n = 101	LS-Mittelwert (95 %-KI)	Mittelwert (SD) n = 128	LS-Mittelwert (95 %-KI)
Baseline-LCl_{2,5}†**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Absolute Veränderung gegenüber Baseline beim LCl_{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/m²)‡	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)

Tabelle 8: Langzeitwirkung von Lumacaftor/Ivacaftor in Studie 9

	Placebo mit Übergang zu Lumacaftor / Ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor / Ivacaftor – Lumacaftor / Ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Baseline und Endpunkt	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwert (95 %-KI)	Mittelwert (SD)	LS-Mittelwert (95 %-KI)
Anzahl der Lungenexazerbationen (Ereignisse) (Studie 7 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 7 (n = 96) mit Placebo behandelt und anschließend in der Verlängerungsstudie auf die Verumbehandlung mit LUM/IVA umgestellt wurden (P-L/I). Patienten, die in einer der beiden Vorläufer-Studien mit LUM/IVA behandelt wurden [Studie 6 (n = 49) oder Studie 7 (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 6 und Studie 7 (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 7 und in Studie 9 L/I erhielten, bewertet über den kumulativen Studienzeitraum für L/I; ROS = Rollover-Set (n = 96); es schließt Patienten ein, die in Studie 7 das Placebo erhielten und L/I in Studie 9, beurteilt über den aktuellen Studienzeitraum für Studie 9.

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 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 (\pm SD) der AUC_{0-12h} bei 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ und derjenige der C_{max} bei 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$, während bei Ivacaftor der Steady-State-Mittelwert (\pm SD) der AUC_{0-12h} bei 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ und derjenige der C_{max} 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_{0-12h} bei 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ und derjenige der C_{max} 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 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 Fünfzigstel 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 %).

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_{0-12h} 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 pharmakokinetischen 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 9 gezeigt ist:

Tabelle 9: Mittlere (SD) Exposition gegenüber Lumacaftor und Ivacaftor nach Altersgruppe

Altersgruppe	Dosis	Mittlere (SD) AUC_{ss} von Lumacaftor (µg/ml*h)	Mittlere (SD) AUC_{ss} von Ivacaftor (µg/ml*h)
Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren	200 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor alle 12 Stunden	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren	400 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor alle 12 Stunden	241 (61,4)	3,90 (1,56)

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 μ M, im Vergleich zur C_{max} (1,5 μ 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 μ 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 (siehe Abschnitt 5.1).

Trächtigkeit und Fertilität

Bei oraler Gabe an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogenese 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 \leq 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 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 Organogeneseperiode 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 (E171)
Macrogol (3350)
Talkum
Carminsäure (E120)
Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E133 Al)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
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 Polychlortrifluorethylen (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

Packung mit 28 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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/003

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:

10. STAND DER INFORMATION

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

▼ 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 100 mg/125 mg Granulat im Beutel
Orkambi 150 mg/188 mg Granulat im Beutel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Orkambi 100 mg/125 mg Granulat im Beutel

Ein Beutel enthält 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg Granulat im Beutel

Ein Beutel enthält 150 mg Lumacaftor und 188 mg Ivacaftor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat

Weißes bis fast weißes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 2 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

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren

Alter	Orkambi-Dosis	Gesamttagesdosis
2 bis 5 Jahre, mit einem Körpergewicht unter 14 kg	Ein Beutel Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 200 mg/ Ivacaftor 250 mg
2 bis 5 Jahre, mit einem Körpergewicht ab 14 kg	Ein Beutel Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 300 mg/ Ivacaftor 376 mg
Ab 6 Jahren	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Orkambi Tabletten	

Mit der Behandlung kann an jedem beliebigen Tag der Woche begonnen werden. Das 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 ist bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, bei der Einleitung der Behandlung in der ersten Behandlungswoche eine Dosisreduktion auf einen Beutel jeden zweiten Tag (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht unter 14 kg; Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht ab 14 kg) vorzunehmen, um die Induktionswirkung von Lumacaftor im Steady State zu berücksichtigen. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.

Wenn die Behandlung länger als eine Woche unterbrochen und dann wieder aufgenommen wird, während der Patient starke CYP3A-Inhibitoren einnimmt, ist die Dosis in der ersten Behandlungswoche nach Wiederaufnahme der Therapie auf einen Beutel jeden zweiten Tag zu reduzieren (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht unter 14 kg; Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht ab 14 kg). 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 eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Einschränkung der Leberfunktion	Dosisanpassung	Gesamttagesdosis
Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht < 14 kg</u></p> <p>200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</u></p> <p>300 mg Lumacaftor + 376 mg Ivacaftor</p>
Mittelschwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	1 Beutel jeden Morgen und 1 Beutel jeden zweiten Abend	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht < 14 kg</u></p> <p>Tag 1: 200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor Tag 2: 100 mg Lumacaftor + 125 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</u></p> <p>Tag 1: 300 mg Lumacaftor + 376 mg Ivacaftor Tag 2: 150 mg Lumacaftor + 188 mg Ivacaftor</p>
Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)	1 Beutel pro Tag oder weniger häufig	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht < 14 kg</u></p> <p>100 mg Lumacaftor + 125 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</u></p> <p>150 mg Lumacaftor + 188 mg Ivacaftor</p>

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Der gesamte Inhalt eines Beutels Granulat ist mit einem Teelöffel (5 ml) einer altersgerechten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und die Mischung ist vollständig zu verzehren. Beispiele für weiche Speisen oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst, aromatisierter Joghurt, Milch oder Fruchtsaft. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Die Mischung ist nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen.

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, 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 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 < 40 Prozent des Sollwerts (percent predicted FEV₁, ppFEV₁) 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 Gesamtserumbilirubinspiegels einher. Transaminasenanstiege wurden häufiger bei Kindern und Jugendlichen beobachtet als bei erwachsenen Patienten. In den verschiedenen pädiatrischen Alterskohorten wurden Transaminasenanstiege bei den 2 bis 5 Jahre alten Patienten häufiger beobachtet als bei den 6- bis 11-Jährigen (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 x die Obergrenze des Normalbereichs [ULN] bzw. ALT oder AST > 3 x ULN bei Bilirubin > 2 x ULN und/oder klinischer Gelbsucht) ist die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abzusetzen und engmaschige Labortests 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).

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, 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. 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 Natrium (23 mg) 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 besteht 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

Die nachgewiesenen oder voraussichtlichen Auswirkungen von Lumacaftor/Ivacaftor auf andere Arzneimittel bzw. die Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Lumacaftor/Ivacaftor sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die in Tabelle 3 aufgeführten Informationen stammen hauptsächlich aus *In-vitro*-Studien. Die in Tabelle 3 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 3: Nachgewiesene und sonstige möglicherweise signifikante Wechselwirkungen – Dosierungsempfehlungen bei Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels: Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Begleitarzneimittel 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 ↓ 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 einen Beutel jeden zweiten Tag 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.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Erythromycin	<p>↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Erythromycin</p> <p>↓ Erythromycin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Erythromycin wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen.</p> <p>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.</p>
Antiepileptika: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	<p>↔ LUM ↓ IVA Aufgrund der Induktion von CYP3A durch diese Antiepileptika</p> <p>↓ Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM</p>	<p>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.</p>

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
Antimykotika: Itraconazol*, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol	<p>↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch diese Antimykotika</p> <p>↓ Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol Aufgrund der Induktion von CYP3A durch LUM</p> <p>↓ Posaconazol Aufgrund der Induktion von UGT durch LUM</p>	<p>Bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor einnehmen, wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen, wenn mit der Gabe dieser Antimykotika begonnen wird.</p> <p>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 einen Beutel jeden zweiten Tag zu reduzieren.</p> <p>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.</p>
Fluconazol	<p>↔ LUM ↑ IVA Aufgrund der Inhibition von CYP3A durch Fluconazol</p> <p>↓ 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</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol wird keine Dosisanpassung von Lumacaftor/Ivacaftor empfohlen.</p> <p>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.</p>

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
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.
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 ↔ 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.
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.

Arzneimittelklasse des Begleitarszneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
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 verlässlich 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 reduzieren, 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.

Arzneimittelklasse des Begleitarzneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
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 erhalten. Lumacaftor/Ivacaftor kann die Exposition gegenüber Digoxin verändern.
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 Expositionen gegenüber diesen Antidepressiva reduzieren, was deren Wirksamkeit verringern kann.

Arzneimittelklasse des Begleitarszneimittels:		
Bezeichnung des Wirkstoffs	Wirkung	Klinische Anmerkung
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 Expositionen 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

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 lactierender 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 verzichtet 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

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 beeinträchtigte 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, die in klinischen 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 waren hepatobiliäre Ereignisse, z. B. erhöhte Transaminasenwerte, cholestatische Hepatitis und hepatische Enzephalopathie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in den 24-wöchigen placebokontrollierten Phase-3-Studien (Studie 1 und 2) bei Patienten ab 12 Jahren und in einer 24-wöchigen placebokontrollierten Studie an Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Studie 7), die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, festgestellt wurden, sind in Tabelle 4 dargestellt und nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die bei Ivacaftor allein beobachteten Nebenwirkungen sind ebenfalls in Tabelle 4 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).

Tabelle 4: 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
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 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*
	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

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 3) für bis zu weitere 96 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, waren ähnlich denen der 24-wöchigen placebokontrollierten Studien (siehe Abschnitt 5.1).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hepatobiliäre Nebenwirkungen

Während der Studien 1 und 2 betrug die Inzidenz maximaler Transaminasespiegel (ALT oder AST) > 8 , > 5 bzw. $> 3 \times \text{ULN}$ 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 1 und 2 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 Nebenwirkungen 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).

In einer 24-wöchigen, offenen klinischen Phase-3b-Studie (Studie 5) 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 1 und 2 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 1 und 2 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 mittleren 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 für 60 Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren (Studie 8), 161 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Studien 6 und 7) 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 1 und 2 eingeschlossen.

Das Sicherheitsprofil bei diesen Kindern und Jugendlichen entspricht im Allgemeinen dem bei erwachsenen Patienten.

Daten zur Langzeitsicherheit aus einer 96-wöchigen Rollover-Verlängerungsstudie 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 8) erhoben wurden, sowie mit den Sicherheitsdaten von Patienten im Alter von 6 bis 11 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 9), stimmten generell mit den Daten aus den 24-wöchigen Vorläufer-Studien an Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Studie 6 und Studie 7) überein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren Das hepatobiliäre System betreffende Nebenwirkungen

Während der 24-wöchigen offenen klinischen Phase-3-Studie an 58 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Studie 6) lag die Inzidenz maximaler Transaminasenspiegel (ALT oder AST) von > 8, > 5 und > 3 x oberer Normgrenzwert (ULN) bei 5,3 %, 8,8 % bzw. 19,3 %. Keiner der Patienten zeigte Gesamtbilirubinspiegel von > 2 x 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 dauerhaft absetzte.

Während der 24-wöchigen, placebokontrollierten klinischen Phase 3-Studie an 204 Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (Studie 7) lag die Inzidenz maximaler Transaminasenspiegel (ALT oder AST) von > 8, > 5 und > 3 x 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 $> 2 \times \text{ULN}$. Zwei Patienten in der Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe und zwei Patienten in der Placebo-Gruppe setzten die Behandlung wegen Transaminasenanstiegen dauerhaft ab.

Während der 24-wöchigen offenen klinischen Phase-3-Studie an 60 Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren (Studie 8) lag die Inzidenz maximaler Transaminasenspiegel (ALT oder AST) von > 8 , > 5 und $> 3 \times \text{ULN}$ bei 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) bzw. 15,0 % (9/60). Keiner der Patienten zeigte Gesamtbilirubinspiegel von $> 2 \times \text{ULN}$. Drei Patienten setzten die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor wegen Transaminasenanstiegen dauerhaft ab.

Respiratorische Nebenwirkungen

Während der 24-wöchigen offenen klinischen Phase-3-Studie (Studie 6) an 58 Patienten im Alter von 6 bis 11 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 7) an Patienten im Alter von 6 bis 11 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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

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; 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 7 (siehe Klinische Wirksamkeit und Sicherheit) - bei Patienten im Alter von 6 bis 11 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 $P < 0,0001$). In Studie 8 bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die *F508del-CFTR*-Mutation waren, betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Baseline zu Woche 24 innerhalb der Gruppe -31,7 mmol/l (95 %-KI: -35,7, -27,6). Darüber hinaus zeigte die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration von Woche 24 zu Woche 26 nach der 2-wöchigen Auswaschphase (zur Bewertung des Ansprechens nach Absetzen des Arzneimittels) eine Zunahme von 33,0 mmol/l (95 %-KI: 28,9; 37,1; nominal $P < 0,0001$), was auf eine Rückkehr zur Baseline nach der Auswaschphase der Behandlung hinweist. In Woche 24 zeigten 16 % der Kinder eine Abnahme der Schweißchloridkonzentration auf Werte unter 60 mmol/l und keines zeigte eine Abnahme auf Werte unter 30 mmol/l.

Veränderungen des FEV_1

Die Veränderungen des pp FEV_1 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 pp FEV_1 , 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 1 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 2 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 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 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 Patienten, die eine relative Veränderung des ppFEV₁ $\geq 5 \%$ 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 ppFEV₁ (Tabelle 5). 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 1 und 2 ($P < 0,0001$). 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 1 und 2 betrug 3,39 Prozentpunkte ($P = 0,0382$) bei Patienten mit einem ppFEV₁ < 40 und 2,47 Prozentpunkte ($P < 0,0001$) bei Patienten mit einem ppFEV₁ ≥ 40 .

Tabelle 5: 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)
Absolute Veränderung des ppFEV₁ bis Woche 24 (Prozentpunkte)	Behandlungsunterschied	–	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 (%)	Behandlungsunterschied	–	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)	Behandlungsunterschied	–	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 Atemwegs-symptomatik bis Woche 24 (Punkte)	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)
Anteil Patienten mit ≥ 5 % relativer Veränderung des ppFEV₁ bis Woche 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Quotenverhältnis (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 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.

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 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.

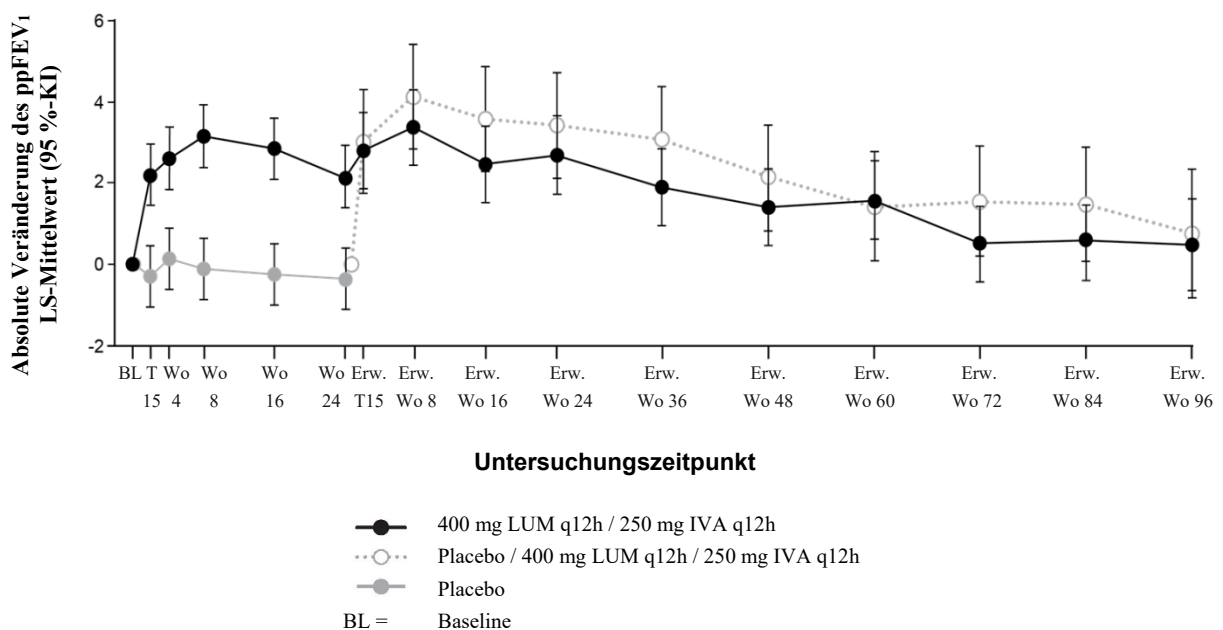
Langzeit-Rollover-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit

Studie 3 war eine multizentrische Parallelgruppen-Phase-3-Rollover-Verlängerungsstudie mit CF-Patienten, die Patienten ab 12 Jahren aus Studie 1 und Studie 2 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 1 oder Studie 2 eine Behandlung erhielten, wurde in Studie 3 für 1.029 (93 %) eine Dosis festgelegt und sie wurden für bis zu weitere 96 Wochen (d. h. bis zu insgesamt 120 Wochen) mit Verum behandelt (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 3, wobei zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse erfolgte, die Daten bis zu Woche 96 von Studie 3 einschloss.

Die in Studie 1 oder Studie 2 mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten zeigten eine Wirkung, die nach weiteren 96 Wochen bis zum Ende von Studie 3 im Verhältnis zum Ausgangswert erhalten blieb. Bei Patienten, die von Placebo auf die Verumbehandlung umgestellt wurden, waren ähnliche Veränderungen festzustellen wie bei Patienten, die in Studie 1 oder Studie 2 mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden (siehe Tabelle 5). Die Ergebnisse von Studie 3 sind in Abbildung 1 und Tabelle 6 dargestellt.

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



† Aus den Studien 1, 2 und 3.

Tabelle 6: Langzeitwirkung von Lumacaftor/Ivacaftor in Studie 3*

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)						
		(n = 134)			(n = 273)	
Verlängerungsstudie, Woche 72		1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		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 (%)						
		(n = 134)			(n = 273)	
Verlängerungsstudie, Woche 72		2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		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)						
		(n = 145)			(n = 289)	
Verlängerungsstudie, Woche 72		0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		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						
		(n = 135)			(n = 269)	
Verlängerungsstudie, Woche 72		3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		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

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 1 und 2 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 1 und 2 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 3. Die Ausgangswerte der Gruppe mit 400 mg Lumacaftor q12h / 250 mg Ivacaftor q12h waren die Ausgangswerte für Studie 1 und 2.

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 ppFEV₁ 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 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).

Klinische Studien an CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Studie 7 war eine 24-wöchige, placebokontrollierte klinische Phase 3-Studie an 204 CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren (mittleres Alter 8,8 Jahre). In dieser Studie wurden Patienten mit einem Lungenclearance-Index (LCI_{2,5}) ≥ 7,5 beim ersten Screening-Besuch (mittlerer LCI_{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 $\geq 3 \times$ ULN) oder ALT oder AST $> 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 2 \times$ ULN wurden ausgeschlossen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die absolute Veränderung des LCI_{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 7 unten gezeigt:

Tabelle 7: Zusammenfassung der primären und maßgeblichen sekundären Zielkriterien von Studie 7

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg alle 12 Std. (n = 103)
Primärer Endpunkt			
Absolute Veränderung des Lungenclearance-Index (LCI_{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.

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).

Patienten mit CF ab 6 Jahren aus Studie 6 und Studie 7 wurden in eine multizentrische Rollover-Verlängerungsstudie der Phase 3 (Studie 9) übernommen. Diese Verlängerungsstudie war dazu vorgesehen, die Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu untersuchen. Von den 262 Patienten, die in Studie 6 und Studie 7 ein Studienmedikament erhielten, wurden 239 (91 %) in der Verlängerungsstudie mit Verum behandelt (Patienten von 6 bis < 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 Patientenzahl werden in Tabelle 8 gezeigt.

Tabelle 8: Langzeitwirkung von Lumacaftor/Ivacaftor in Studie 9

	Placebo mit Übergang zu Lumacaftor / Ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*	Lumacaftor / Ivacaftor – Lumacaftor / Ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*
Baseline und Endpunkt	Mittelwert (SD) n = 101	LS-Mittelwert (95 %-KI) 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/m²)‡	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 7 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 7 (n = 96) mit Placebo behandelt und anschließend in der Verlängerungsstudie auf die Verumbehandlung mit LUM/IVA umgestellt wurden (P-L/I). Patienten, die in einer der beiden Vorläufer-Studien mit LUM/IVA behandelt wurden [Studie 6 (n = 49) oder Studie 7 (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 6 und Studie 7 (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 7 und in Studie 9 L/I erhielten, bewertet über den kumulativen Studienzeitraum für L/I; ROS = Rollover-Set (n = 96); es schließt Patienten ein, die in Studie 7 das Placebo erhielten und L/I in Studie 9, beurteilt über den aktuellen Studienzeitraum für Studie 9.

Studie 8: Sicherheits- und Verträglichkeitsstudie bei pädiatrischen Patienten mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Studie 8 bewertete 60 Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren beim Screening (mittleres Alter bei Baseline: 3,7 Jahre). Die Patienten wurden entsprechend ihrem Körpergewicht beim Screening alle 12 Stunden mit Granulat, das mit einer Speise vermischt war, behandelt. Die Dosis betrug 100 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor Granulat bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 14 kg (n = 19) oder 150 mg Lumacaftor/188 mg Ivacaftor bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 14 kg (n = 41). Die Behandlung wurde über 24 Wochen zusätzlich zu den verordneten CF-Therapien der Patienten durchgeführt. Zur Bewertung von Wirkungen nach dem Absetzen der Behandlung mussten die Patienten sich im Anschluss an eine 2-wöchige Auswaschphase einer Sicherheits-Nachuntersuchung unterziehen.

Die sekundären Endpunkte umfassten die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber Baseline in Woche 24 sowie die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ab Woche 24 in Woche 26 (siehe Pharmakodynamische Wirkungen) und die in Tabelle 9 aufgeführten Endpunkte. Die klinische Bedeutung der Größenordnung dieser Veränderungen bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose ist bisher noch nicht durch eine längerfristige Behandlung eindeutig bestimmt worden.

Tabelle 9: Zusammenfassung der sekundären Endpunkte von Studie 8

Sekundäre Endpunkte*	LUM/IVA
Absolute Veränderung des Körpermassenindex (BMI) gegenüber Baseline	n = 57 0,27 95 % KI: 0,07; 0,47; P = 0,0091
Absolute Veränderung des BMI-for-age-Z-Scores gegenüber Baseline	n = 57 0,29 95 % KI: 0,14; 0,45; P = 0,0003
Absolute Veränderung des Körpergewichts (kg) gegenüber Baseline	n = 57 1,4 95 % KI: 1,2; 1,7; P < 0,0001
Absolute Veränderung des Weight-for-age Z-Scores gegenüber Baseline	n = 57 0,26 95 % KI: 0,15; 0,38; P < 0,0001
Absolute Veränderung der Körpergröße (cm) gegenüber Baseline	n = 57 3,6 95 % KI: 3,3; 3,9; P < 0,0001
Absolute Veränderung des Stature-for-age Z-Scores gegenüber Baseline	n = 57 0,09 95 % KI: 0,02; 0,15; P = 0,0104
Absolute Veränderung der fäkalen Elastase-1 (FE-1) - Spiegel (µg/g) gegenüber Baseline**	n = 35 52,6 95 % KI: 22,5; 82,7; P = 0,0012
LCI 2.5	n = 17 -0,58 95 % KI: -1,17; 0,02; P = 0,0559

Hinweis: Die P-Werte in der Tabelle sind nominale Werte.

* Für die aufgeführten Endpunkte ist die absolute Veränderung gegenüber Baseline die mittlere absolute Veränderung gegenüber Baseline in Woche 24.

** Alle Patienten zeigten bei Baseline eine Pankreasinsuffizienz. Drei der 48 Patienten mit fäkalen Elastase-1-Werten < 100 µg/g bei Baseline erreichten einen Spiegel von ≥200 µg/g in Woche 24.

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 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 (\pm SD) der AUC_{0-12h} bei 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ und derjenige der C_{max} bei 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$, während bei Ivacaftor der Steady-State-Mittelwert (\pm SD) der AUC_{0-12h} bei 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ und derjenige der C_{max} 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_{0-12h} bei 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ und derjenige der C_{max} 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 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 Fünfzigstel 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 %).

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_{0-12h} 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 pharmakokinetischen 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 Tabelle 10 zeigt:

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

Altersgruppe	Dosis	Mittlere (SD) AUC _{ss} von Lumacaftor (µg/ml*h)	Mittlere (SD) AUC _{ss} von Ivacaftor (µg/ml*h)
Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht unter 14 kg	Ein Beutel mit 100 mg Lumacaftor/125 mg Ivacaftor alle 12 Stunden	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht ab 14 kg	Ein Beutel mit 150 mg Lumacaftor/188 mg Ivacaftor alle 12 Stunden	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren	200 mg Lumacaftor/250 mg Ivacaftor alle 12 Stunden	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren	400 mg Lumacaftor /250 mg Ivacaftor alle 12 Stunden	241 (61,4)	3,90 (1,56)

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 Organogenese 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 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 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

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hypromelloseacetatsuccinat
Povidon (K30)
Natriumdodecylsulfat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die Mischung ist nach dem Mischen nachweislich eine Stunde lang stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Granulat ist in einem Verbundfolien-Beutel aus biaxial orientiertem Polyethylenterephthalat/Polyethylen/Folie/Polyethylen (BOPET/PE/Folie/PE) verpackt.

Die Packung enthält 56 Beutel (4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln).

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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1059/006
EU/1/15/1059/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. November 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung:**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die unten genannten Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<p>Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation safety study (PASS)]: Der Antragsteller soll eine 5-jährige Langzeit-Beobachtungsstudie mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose nach einem genehmigten Prüfplan durchführen, die auch mikrobiologische und klinische Endpunkte (z. B. Exazerbationen) einschließt. Der Antragsteller soll von Dezember 2017 bis 2020 jährliche Analysen einreichen und den Studienabschlussbericht (CSR) bis Dezember 2021.</p>	<p>Studienabschlussbericht Dezember 2021</p>
<p>Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Auf der Grundlage eines vereinbarten Prüfplans soll der Antragsteller eine Langzeitstudie zur Wirksamkeit durchführen, zum Vergleich der Krankheitsprogression bei Kindern mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen und bei Beginn der Orkambi-Behandlung 2 bis 5 Jahre alt sind, mit der Krankheitsprogression bei einer mitgeführten merkmalsgleichen Kohorte von Kindern mit CF, die noch nie mit Orkambi behandelt wurden, zusätzlich zu einer longitudinalen historischen Kohorte.</p>	<p>Zwischenbericht: Dezember 2022</p> <p>Abschlussbericht Dezember 2025</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 100 mg/125 mg Filmtabletten
Lumacaftor/Ivacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

112 Filmtabletten (4 Packungen zu je 28 Tabletten).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1059/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Orkambi 100/125 Tabletten

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 100 mg/125 mg Filmtabletten
Lumacaftor/Ivacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Mo Di Mi Do Fr Sa So

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1059/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 100 mg/125 mg Tabletten
Lumacaftor/Ivacaftor

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Morgens

Abends

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – EINZELPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten
Lumacaftor/Ivacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Mo Di Mi Do Fr Sa So

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1059/003 28 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Orkambi 200/125

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – MEHRFACHPACKUNG – MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten
Lumacaftor/Ivacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1059/001 112 Filmtabletten (4 Packungen zu je 28 Tabletten)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Orkambi 200/125

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNENKARTON DER MEHRFACHPACKUNG

KEINE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten
Lumacaftor/Ivacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 200 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
Bestandteil einer Mehrfachpackung; darf nicht einzeln verkauft werden.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

Mo Di Mi Do Fr Sa So

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1059/001 112 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 200 mg/125 mg Tabletten
Lumacaftor/Ivacaftor

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Morgens

Abends

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 100 mg/125 mg Granulat im Beutel
Lumacaftor/Ivacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Beutel Granulat enthält 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat

56 Beutel

4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Zum Öffnen hier hochziehen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1059/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Orkambi 100/125 Granulat

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

WALLETPACKUNG FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 100 mg/125 mg Granulat im Beutel
Lumacaftor/Ivacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Beutel Granulat enthält 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat

14 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Hinweise zur Anwendung

- Übliche Dosierung: Nehmen Sie **alle 12 Stunden** den Inhalt **eines Beutels** ORKAMBI ein.
- Mischen Sie den gesamten Inhalt eines Beutels mit 5 ml einer altersgerechten weichen Speise oder Flüssigkeit, die höchstens Raumtemperatur haben darf. Diese Mischung ist innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen, unmittelbar vor oder unmittelbar nach einer fetthaltigen Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit, vollständig zu verzehren.

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Morgens
Abends

Brauchen Sie alle für 7 Tage vorgesehenen Dosen auf, bevor Sie eine neue Walletpackung anbrechen.

Mo Di Mi Do Fr Sa So

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1059/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Orkambi 100 mg/125 mg Granulat

Lumacaftor/Ivacaftor

Zum Einnehmen

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 150 mg/188 mg Granulat im Beutel
Lumacaftor/Ivacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Beutel Granulat enthält 150 mg Lumacaftor und 188 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat

56 Beutel

4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Zum Öffnen hier hochziehen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1059/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Orkambi 150/188

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

WALLETPACKUNG FÜR BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orkambi 150 mg/188 mg Granulat im Beutel
Lumacaftor/Ivacaftor

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Beutel Granulat enthält 150 mg Lumacaftor und 188 mg Ivacaftor.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat

14 Beutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Hinweise zur Anwendung

- Übliche Dosierung: Nehmen Sie **alle 12 Stunden** den Inhalt **eines Beutels** ORKAMBI ein.
- Mischen Sie den gesamten Inhalt eines Beutels mit 5 ml einer altersgerechten weichen Speise oder Flüssigkeit, die höchstens Raumtemperatur haben darf. Diese Mischung ist innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen, unmittelbar vor oder unmittelbar nach einer fetthaltigen Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit, vollständig zu verzehren.

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Morgens
Abends

Brauchen Sie alle für 7 Tage vorgesehenen Dosen auf, bevor Sie eine neue Walletpackung anbrechen.

Mo Di Mi Do Fr Sa So

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1059/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Orkambi 150 mg/188 mg Granulat

Lumacaftor/Ivacaftor

Zum Einnehmen

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Orkambi 100 mg/125 mg Filmtabletten Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten Lumacaftor/Ivacaftor

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Orkambi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Orkambi beachten?
3. Wie ist Orkambi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Orkambi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Orkambi und wofür wird es angewendet?

Orkambi enthält zwei Wirkstoffe, Lumacaftor und Ivacaftor. Es ist ein Arzneimittel zur Langzeitbehandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die eine spezifische Erbgutveränderung (die so genannte *F508del*-Mutation) haben, welche das Gen für ein Protein mit der Bezeichnung *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) beeinträchtigt, das bei der Regulierung des Schleimflusses in der Lunge eine wichtige Rolle spielt. Menschen mit dieser Mutation produzieren ein anomales CFTR-Protein. Die Zellen enthalten zwei Kopien des *CFTR*-Gens; Orkambi wird bei Patienten angewendet, bei denen beide Kopien von der *F508del*-Mutation betroffen sind (homozygote Patienten).

Lumacaftor und Ivacaftor wirken zusammen, um die Funktion des anomalen CFTR-Proteins zu verbessern. Lumacaftor erhöht die Menge an verfügbarem CFTR und Ivacaftor hilft, die Funktion des anomalen Proteins zu normalisieren.

Orkambi kann Ihre Atmung erleichtern, indem es Ihre Lungenfunktion verbessert. Sie werden auch feststellen, dass Sie leichter zunehmen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Orkambi beachten?

Orkambi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Lumacaftor, Ivacaftor oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Orkambi einnehmen.

Orkambi ist nur bei Patienten anzuwenden, **die zwei Kopien der F508del-Mutation** im *CFTR*-Gen haben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Orkambi einnehmen, wenn Ihnen bekannt ist, dass bei Ihnen eine **Leber- oder Nierenerkrankung** vorliegt, da Ihr Arzt dann die Dosis von Orkambi eventuell anpassen muss.

Bei manchen Personen, die Orkambi erhalten haben, kam es häufig zu Abweichungen bei Blutuntersuchungen der Leberfunktion. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen zu einem der folgenden Symptome kommt, da diese Anzeichen von Leberproblemen sein können:

- Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch
- Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit oder Erbrechen
- Dunkler Urin
- Verwirrtheit

Ihr Arzt wird Ihre Leber vor und während der Behandlung mit Orkambi insbesondere im ersten Jahr anhand bestimmter Blutuntersuchungen kontrollieren.

Zu Beginn der Behandlung mit Orkambi wurden bei Patienten Atemwegsprobleme wie **Kurzatmigkeit oder Engegefühl in der Brust oder eine Verengung der Luftwege** beobachtet, insbesondere bei Patienten mit geringer Lungenfunktion. Wenn bei Ihnen eine geringe Lungenfunktion vorliegt, kann es sein, dass Ihr Arzt Sie eingehender überwacht, wenn Sie mit der Einnahme von Orkambi beginnen.

Bei einigen mit Orkambi behandelten Patienten wurde ein **Blutdruckanstieg** beobachtet. Deshalb ist es möglich, dass Ihr Arzt während der Behandlung mit Orkambi Ihren Blutdruck kontrolliert.

Bei manchen Kindern und Jugendlichen, die mit Orkambi und Ivacaftor allein (eine der Komponenten von Orkambi) behandelt wurden, wurden **Anomalien der Augenlinse** (Linsentrübung; Katarakt) festgestellt, die jedoch keine Auswirkungen auf das Sehvermögen hatten.

Ihr Arzt wird u. U. vor Therapiebeginn und während der Therapie mit Orkambi einige Augenuntersuchungen durchführen.

Orkambi wird nicht bei Patienten empfohlen, die sich einer **Organtransplantation** unterzogen haben.

Kinder unter 6 Jahren

Orkambi-Tabletten sollten bei Kindern unter 6 Jahren nicht angewendet werden. Andere Darreichungsformen dieses Arzneimittels (Granulat im Beutel) sind für Kinder unter 6 Jahren besser geeignet. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach.

Einnahme von Orkambi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Antibiotika (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen) wie z. B.:
Telithromycin, Clarithromycin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Erythromycin

- Antiepileptika (Arzneimittel zur Behandlung von [epileptischen] Anfällen) wie z. B.: Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin
- Benzodiazepine (Arzneimittel zur Behandlung von Angststörungen oder Schlaflosigkeit [Insomnie], Erregtheit etc.) wie z. B.: Midazolam, Triazolam
- Pilzmittel (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen) wie z. B.: Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol
- Immunsuppressiva (nach einer Organtransplantation angewendete Arzneimittel) wie z. B.: Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus
- Pflanzliche Arzneimittel wie z. B.: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Antiallergika (Arzneimittel zur Behandlung von Allergien und/oder Asthma) wie z. B.: Montelukast, Fexofenadin
- Antidepressiva (Arzneimittel zur Behandlung von Depression) wie z. B.: Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Bupropion
- Antiphlogistika (Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen) wie z. B.: Ibuprofen
- H₂-Antagonisten (Arzneimittel zur Verringerung der Magensäure) wie z. B.: Ranitidin
- Herzglykoside (Arzneimittel zur Behandlung der leichten bis mäßigen Herzschwäche mit Stauungszeichen [dekompensierte Herzinsuffizienz] und einer Herzrhythmusstörung, die als Vorhofflimmern bezeichnet wird) wie z. B.: Digoxin
- Antikoagulantien (Arzneimittel zur Verhinderung der Entstehung bzw. der Größenzunahme von Blutgerinnseln im Blut und in den Blutgefäßen) wie z. B.: Warfarin, Dabigatran
- Kontrazeptiva (Arzneimittel zur Schwangerschaftsverhütung): orale, injizierbare und implantierbare Verhütungsmittel sowie Verhütungspflaster, die Ethinylestradiol, Norethisteron und andere Gestagene enthalten können. Diese sollten bei Gabe zusammen mit Orkambi nicht als verlässliche Methode zur Empfängnisverhütung angesehen werden.
- Kortikosteroide (Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen): Methylprednisolon, Prednison
- Protonenpumpenhemmer (Arzneimittel zur Behandlung von Säure-Reflux-Krankheit und Geschwüren): Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol
- Orale Hypoglykämika (Arzneimittel zur Behandlung von Typ-2-Diabetes): Repaglinid

Es liegen Berichte vor, wonach es bei Patienten, die Orkambi erhalten, zu falsch positiven Ergebnissen bei Urin-Screeningtests auf Tetrahydrocannabinol (THC – ein wirksamer Bestandteil von Cannabis) kam. Ihr Arzt kann gegebenenfalls einen weiteren Test anordnen, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Es kann von Vorteil sein, die Anwendung von Orkambi während der Schwangerschaft, falls möglich, zu vermeiden. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, was für Sie und Ihr Kind am besten ist.

Es ist nicht bekannt, ob Lumacaftor oder Ivacaftor beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie beabsichtigen, zu stillen, fragen Sie vor der Einnahme von Orkambi Ihren Arzt um Rat. Ihr Arzt wird entscheiden, ob es empfehlenswert ist, dass Sie mit dem Stillen aufhören oder dass Sie die Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie unterbrechen. Ihr Arzt wird sowohl den Nutzen des Stillens für das Kind als auch den Nutzen der Therapie für Sie berücksichtigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Patienten, die Ivacaftor, einen Bestandteil von Orkambi, **erhielten, wurde über Schwindel berichtet**, was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen könnte. Wenn es bei Ihnen zu Schwindel kommt, sollten Sie so lange kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis die Symptome verschwunden sind.

Wenn ein Kind während der Behandlung mit Orkambi Schwindelanfälle erleidet, soll es weder Rad fahren noch andere Aktivitäten ausüben, die seine volle Aufmerksamkeit erfordern, bis die Symptome verschwunden sind.

Orkambi enthält Natrium

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

3. Wie ist Orkambi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierungsempfehlungen

Die für Patienten ab 6 Jahren empfohlene Dosis beträgt zwei Tabletten am Morgen und zwei Tabletten am Abend (im Abstand von 12 Stunden). Das sind insgesamt vier Tabletten pro Tag, die mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen sind.

Es gibt Orkambi-Tabletten in verschiedenen Wirkstärken für verschiedene Altersgruppen. Überprüfen Sie, dass Sie die richtigen Tabletten erhalten haben (unten).

Alter	Tabletten	Dosis
6 bis 11 Jahre	Orkambi 100 mg/125 mg	2 Tabletten am Morgen 2 Tabletten am Abend
Ab 12 Jahren	Orkambi 200 mg/125 mg	2 Tabletten am Morgen 2 Tabletten am Abend

Sie können mit der Einnahme von Orkambi an jedem beliebigen Tag der Woche beginnen.

Wenn Sie **mittelschwere bis schwere Probleme mit der Leberfunktion** haben, muss Ihr Arzt die Dosis Orkambi eventuell reduzieren, da Ihre Leber Orkambi nicht so schnell abbaut, wie dies bei Personen mit normaler Leberfunktion der Fall ist.

- **Mittelschwere Leberprobleme:** Die Dosis kann auf zwei Tabletten morgens und eine Tablette abends reduziert werden.

- **Schwere Leberprobleme:** Die Dosis kann auf eine Tablette morgens und eine Tablette abends reduziert werden.

Art der Anwendung

Orkambi ist zum Einnehmen. Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut. Kauen Sie die Tabletten nicht, zerbrechen Sie sie nicht und lösen Sie sie nicht auf.

Es ist wichtig, dass Sie **Orkambi mit einer fetthaltigen Mahlzeit einnehmen**, damit Ihr Körper die richtige Arzneimittelmenge aufnehmen kann. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine fetthaltige Zwischenmahlzeit ist direkt vor oder direkt nach der Einnahme von Orkambi einzunehmen. Die in Mukoviszidose-Leitlinien empfohlenen Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten bzw. die in Standardleitlinien zur Ernährung empfohlenen Mahlzeiten enthalten ausreichende Mengen an Fett. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete oder eierhaltige Speisen. Beispiele für andere fetthaltige Speisen sind:

- Käse, Vollmilch, Vollmilchprodukte
- Fleisch, fetter Fisch
- Avocados, Hummus, Sojaerzeugnisse (Tofu)
- Ernährungsriegel oder -getränke

Wenn Sie eine größere Menge von Orkambi eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker und fragen Sie diesen um Rat. Sie sollten Ihr Arzneimittel und diese Packungsbeilage möglichst dabei haben. Es kann bei Ihnen zu Nebenwirkungen kommen, einschließlich der in Abschnitt 4 weiter unten genannten.

Wenn Sie die Einnahme von Orkambi vergessen haben

Holen Sie die vergessene Einnahme mit einer fetthaltigen Mahlzeit nach, wenn seither weniger als 6 Stunden vergangen sind. Andernfalls warten Sie bis zu Ihrer nächsten planmäßigen Einnahme wie üblich. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Orkambi abbrechen

Sie sollten das Arzneimittel nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache weiter einnehmen, auch wenn Sie sich gut fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die im Zusammenhang mit Orkambi und Ivacaftor (einem der Wirkstoffe von Orkambi) allein berichteten Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgeführt und können bei der Anwendung von Orkambi auftreten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Orkambi sind erhöhte Leberenzymwerte im Blut, Leberschäden und die Verschlechterung einer vorbestehenden schweren Lebererkrankung. Die Verschlechterung der Leberfunktion kann zum Tod führen. Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen treten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Teilen Sie Ihrem Arzt umgehend mit, wenn Sie eines der folgenden Symptome bei sich feststellen:

- Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch
- Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit oder Erbrechen
- Verwirrtheit
- Dunkler Urin

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Husten mit Auswurf
- Verstopfte Nase
- Kurzatmigkeit
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Vermehrter Auswurf
- Übelkeit
- Erkältung*
- Schwindel*
- Veränderung der Bakterienart im Schleim*

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Engegefühl in der Brust
- Verengung der Atemwege
- Nebenhöhlenverstopfung*
- Verstopfte oder fließende Nase
- Infektion der oberen Atemwege
- Halsschmerzen
- Rachenrötung*
- Hautausschlag
- Blähungen
- Erbrechen
- Anstieg eines Enzyms in Ihrem Blut (Creatin-Kinase)
- Erhöhte Leberenzymwerte bei Blutuntersuchungen
- Unregelmäßige Regelblutungen (Perioden) oder schmerzhafte Regelblutungen
- Ohrenschmerzen, Ohrenbeschwerden*
- Ohrgeräusche*
- Rötung im Inneren des Ohres*
- Innenohrerkrankung (mit Schwindel oder Drehschwindel)*
- Gutartige Knoten in der Brust*

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Anormale Regelblutungen, einschließlich fehlender oder seltener Regelblutungen, oder häufigerer oder schwererer Regelblutungen
- Blutdruckanstieg
- Verstopftes Ohr*
- Entzündung der Brustdrüse*
- Vergrößerung der Brust bei Männern*
- Veränderungen der Brustwarzen, schmerzende Brustwarzen*

* Nebenwirkungen, die bei Ivacaftor allein beobachtet wurden.

Nebenwirkungen bei Kindern

Die bei Kindern beobachteten Nebenwirkungen sind ähnlich wie die bei Erwachsenen und Jugendlichen. Anstiege der Leberenzyme im Blut wurden allerdings bei jüngeren Kindern häufiger festgestellt als bei Erwachsenen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Orkambi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton / der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Orkambi enthält

Die Wirkstoffe sind Lumacaftor und Ivacaftor.

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.

Orkambi 100 mg/125 mg Filmtabletten und Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten:

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromelloseacetatsuccinat, Povidon (K30), Natriumdodecylsulfat und Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2: „Orkambi enthält Natrium“).
- Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Carminsäure (E120), Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E133 Al) und Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132).
- Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol und konzentrierte Ammoniak-Lösung.

Wie Orkambi aussieht und Inhalt der Packung

Orkambi 100 mg/125 mg Filmtabletten

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

Orkambi 100 mg/125 mg ist in Packungen mit 112 Filmtabletten (4 Packungen zu je 28 Filmtabletten) erhältlich.

Orkambi 200 mg/125 mg Filmtabletten

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

Orkambi 200 mg/125 mg ist verfügbar in Packungen mit 28 Filmtabletten und in Mehrfachpackungen mit 112 Filmtabletten (4 Packungen zu je 28 Filmtabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irland
Tel: +353 (0)1 761 7299

Hersteller

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Orkambi 100 mg/125 mg Granulat im Beutel

Orkambi 150 mg/188 mg Granulat im Beutel

Lumacaftor/Ivacaftor

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede bei Ihrem Kind auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder an den Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Orkambi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Orkambi einnimmt?
3. Wie ist Orkambi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Orkambi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Orkambi und wofür wird es angewendet?

Orkambi enthält zwei Wirkstoffe, Lumacaftor und Ivacaftor. Es ist ein Arzneimittel zur Langzeitbehandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 2 Jahren, die eine spezifische Erbgutveränderung (die so genannte *F508del*-Mutation) haben, welche das Gen für ein Protein mit der Bezeichnung *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) beeinträchtigt, das bei der Regulierung des Schleimflusses in der Lunge eine wichtige Rolle spielt. Menschen mit dieser Mutation produzieren ein anormales CFTR-Protein. Die Zellen enthalten zwei Kopien des *CFTR*-Gens; Orkambi wird bei Patienten angewendet, bei denen beide Kopien von der *F508del*-Mutation betroffen sind (homozygote Patienten).

Lumacaftor und Ivacaftor wirken zusammen, um die Funktion des anormalen CFTR-Proteins zu verbessern. Lumacaftor erhöht die Menge an verfügbarem CFTR und Ivacaftor hilft, die Funktion des anormalen Proteins zu normalisieren.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind Orkambi einnimmt?

Orkambi darf nicht angewendet werden,

- wenn Ihr Kind allergisch gegen Lumacaftor, Ivacaftor oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes oder mit dem Apotheker, bevor Sie Orkambi Ihrem Kind geben.

Orkambi ist nur bei Patienten anzuwenden, **die zwei Kopien der F508del-Mutation** im *CFTR*-Gen haben.

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes, bevor es Orkambi einnimmt, wenn Ihnen bekannt ist, dass bei Ihrem Kind eine **Leber- oder Nierenerkrankung** vorliegt, da der Arzt dann die Dosis von Orkambi eventuell anpassen muss.

Bei manchen Personen, die Orkambi erhalten haben, kam es häufig zu Abweichungen bei Blutuntersuchungen der Leberfunktion. Informieren Sie sofort den Arzt Ihres Kindes, wenn es bei Ihrem Kind zu einem der folgenden Symptome kommt, da diese Anzeichen von Leberproblemen sein können:

- Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch
- Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit oder Erbrechen
- Dunkler Urin
- Verwirrtheit

Der Arzt Ihres Kindes wird die Leber Ihres Kindes vor und während der Behandlung mit Orkambi insbesondere im ersten Jahr anhand bestimmter Blutuntersuchungen kontrollieren.

Zu Beginn der Behandlung mit Orkambi wurden bei Patienten Atemwegsprobleme wie **Kurzatmigkeit oder Engegefühl in der Brust oder eine Verengung der Atemwege** beobachtet, insbesondere bei Patienten mit geringer Lungenfunktion. Wenn bei Ihrem Kind eine geringe Lungenfunktion vorliegt, kann es sein, dass der Arzt Ihres Kindes Ihr Kind eingehender überwacht, wenn es mit der Einnahme von Orkambi beginnt.

Bei einigen mit Orkambi behandelten Patienten wurde ein **Blutdruckanstieg** beobachtet. Deshalb ist es möglich, dass der Arzt Ihres Kindes während der Behandlung mit Orkambi den Blutdruck Ihres Kindes kontrolliert.

Bei manchen Kindern und Jugendlichen, die mit Orkambi und Ivacaftor allein (eine der Komponenten von Orkambi) behandelt wurden, wurden **Anomalien der Augenlinse** (Linsentrübung; Katarakt) festgestellt, die jedoch keine Auswirkungen auf das Sehvermögen hatten.

Der Arzt Ihres Kindes wird u. U. vor Therapiebeginn und während der Therapie mit Orkambi einige Augenuntersuchungen durchführen.

Orkambi wird nicht bei Patienten empfohlen, die sich einer **Organtransplantation** unterzogen haben.

Kinder unter 2 Jahren

Es ist nicht bekannt, ob Orkambi bei Kindern unter 2 Jahren unbedenklich und wirksam ist. Orkambi sollte deshalb bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden.

Einnahme von Orkambi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Ihr Kind eines der folgenden Arzneimittel einnimmt:

- Antibiotika (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen) wie z. B.:
Telithromycin, Clarithromycin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Erythromycin
- Antiepileptika (Arzneimittel zur Behandlung von [epileptischen] Anfällen) wie z. B.:
Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin
- Benzodiazepine (Arzneimittel zur Behandlung von Angststörungen oder Schlaflosigkeit [Insomnie], Erregtheit etc.) wie z. B.:
Midazolam, Triazolam
- Pilzmittel (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen) wie z. B.:
Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol
- Immunsuppressiva (nach einer Organtransplantation angewendete Arzneimittel) wie z. B.:
Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus
- Pflanzliche Arzneimittel wie z. B.:
Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Antiallergika (Arzneimittel zur Behandlung von Allergien und/oder Asthma) wie z. B.:
Montelukast, Fexofenadin
- Antidepressiva (Arzneimittel zur Behandlung von Depression) wie z. B.:
Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Bupropion
- Antiphlogistika (Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen) wie z. B.:
Ibuprofen
- H₂-Antagonisten (Arzneimittel zur Verringerung der Magensäure) wie z. B.:
Ranitidin
- Herzglykoside (Arzneimittel zur Behandlung der leichten bis mäßigen Herzschwäche mit Stauungszeichen [dekompensierte Herzinsuffizienz] und einer Herzrhythmusstörung, die als Vorhofflimmern bezeichnet wird) wie z. B.:
Digoxin
- Antikoagulantien (Arzneimittel zur Verhinderung der Entstehung bzw. der Größenzunahme von Blutgerinnseln im Blut und in den Blutgefäßen) wie z. B.:
Warfarin, Dabigatran
- Kontrazeptiva (Arzneimittel zur Schwangerschaftsverhütung):
orale, injizierbare und implantierbare Verhütungsmittel sowie Verhütungspflaster, die Ethinylestradiol, Norethisteron und andere Gestagene enthalten können. Diese sollten bei Gabe zusammen mit Orkambi nicht als verlässliche Methode zur Empfängnisverhütung angesehen werden.
- Kortikosteroide (Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen):
Methylprednisolon, Prednison
- Protonenpumpenhemmer (Arzneimittel zur Behandlung von Säure-Reflux-Krankheit und Geschwüren):
Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol

- Orale Hypoglykämika (Arzneimittel zur Behandlung von Typ-2-Diabetes):
Repaglinid

Es liegen Berichte vor, wonach es bei Patienten, die Orkambi erhalten, zu falsch positiven Ergebnissen bei Urin-Screeningtests auf Tetrahydrocannabinol (THC – ein wirksamer Bestandteil von Cannabis) kam. Der Arzt Ihres Kindes kann gegebenenfalls einen weiteren Test anordnen, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei Patienten, die Ivacaftor, einen Bestandteil von Orkambi, **erhielten, wurde über Schwindel berichtet**, was die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen könnte.

Wenn ein Kind während der Behandlung mit Orkambi Schwindelanfälle erleidet, soll es weder Rad fahren noch andere Aktivitäten ausüben, die seine volle Aufmerksamkeit erfordern, bis die Symptome verschwunden sind.

Orkambi enthält Natrium

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

3. Wie ist Orkambi einzunehmen?

Geben Sie Ihrem Kind dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit dem Arzt Ihres Kindes. Fragen Sie beim Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Der Arzt Ihres Kindes wird die richtige Dosis für Ihr Kind festlegen. Ihr Kind soll auch alle anderen Arzneimittel weiterhin einnehmen, sofern der Arzt Ihres Kindes nicht ausdrücklich das Absetzen von anderen Arzneimitteln angeordnet hat.

Dosierungsempfehlungen

Die für Patienten ab 2 Jahren empfohlene Dosis ist der nachstehenden Tabelle zu entnehmen. Orkambi ist morgens und abends (im Abstand von 12 Stunden) mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

Es gibt Orkambi in verschiedenen Wirkstärken je nach Alter und Körpergewicht des Kindes. Überprüfen Sie, dass Ihr Kind die richtige Dosis erhalten hat (unten).

Alter, Körpergewicht	Präparat	Dosis
2 bis 5 Jahre mit einem Körpergewicht unter 14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg Granulat im Beutel	1 Beutel am Morgen 1 Beutel am Abend
2 bis 5 Jahre mit einem Körpergewicht ab 14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg Granulat im Beutel	1 Beutel am Morgen 1 Beutel am Abend

Wenn Ihr Kind mittelschwere bis schwere Probleme mit der Leberfunktion hat, muss der Arzt Ihres Kindes die Dosis Orkambi eventuell reduzieren, da die Leber Ihres Kindes Orkambi nicht so schnell abbaut, wie dies bei Kindern mit normaler Leberfunktion der Fall ist.

- **Mittelschwere Leberprobleme:** Die Dosis kann auf eine alternierende Einnahme reduziert werden, d. h. zwei Beutel (je einen morgens und abends) an einem Tag und nur ein Beutel (nur morgens) am zweiten Tag.
- **Schwere Leberprobleme:** Die Dosis kann auf einen Beutel pro Tag oder weniger häufig reduziert werden.

Art der Anwendung

Orkambi ist zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Ihr Kind kann mit der Einnahme von Orkambi an jedem beliebigen Tag der Woche beginnen.

Hinweise für die Anwendung von Orkambi Granulat bei Ihrem Kind:

- Halten Sie den Granulat-Beutel mit der Schnittlinie nach oben.
- Schütteln Sie den Beutel vorsichtig, damit sich der gesamte Inhalt im unteren Teil des Beutels befindet.
- Reißen oder schneiden Sie den Beutel entlang der Schnittlinie auf.
- Mischen Sie den gesamten Inhalt eines Beutels mit einem Teelöffel (5 ml) einer altersgerechten weichen Speise oder Flüssigkeit. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Beispiele für weiche Speisen oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst, aromatisierter Joghurt, Milch oder Fruchtsaft.
- Geben Sie die zubereitete Mischung umgehend Ihrem Kind. Wenn dies nicht möglich ist, muss die Gabe spätestens innerhalb von einer Stunde nach dem Mischen erfolgt sein. Generell sollten Sie jedoch darauf achten, dass die Mischung unverzüglich und vollständig verzehrt wird.
- Unmittelbar vor oder unmittelbar nach der Einnahme sollte Ihr Kind eine fetthaltige Mahlzeit verzehren (Beispiele siehe unten).

Es ist wichtig, dass **Orkambi mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen wird**, damit der Körper die richtige Arzneimittelmenge aufnehmen kann. Die in Mukoviszidose-Leitlinien empfohlenen Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten bzw. die in Standardleitlinien zur Ernährung empfohlenen Mahlzeiten enthalten ausreichende Mengen an Fett. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete oder eierhaltige Speisen. Beispiele für andere fetthaltige Speisen sind:

- Käse, Vollmilch, Vollmilchprodukte
- Fleisch, fetter Fisch
- Avocados, Hummus, Sojaerzeugnisse (Tofu)
- Ernährungsriegel oder -getränke

Wenn Ihr Kind eine größere Menge von Orkambi eingenommen hat, als es sollte

Wenden Sie sich bitte an den Arzt Ihres Kindes oder an Ihren Apotheker und fragen Sie um Rat. Sie sollten das Arzneimittel Ihres Kindes und diese Packungsbeilage möglichst dabei haben. Es kann bei Ihrem Kind zu Nebenwirkungen kommen, einschließlich der in Abschnitt 4 weiter unten genannten.

Wenn Sie vergessen haben, Ihrem Kind Orkambi zu geben

Holen Sie die vergessene Arzneimittelgabe mit einer fetthaltigen Mahlzeit nach, wenn seither weniger als 6 Stunden vergangen sind. Andernfalls warten Sie bis zur nächsten planmäßigen Arzneimittelgabe wie üblich. Geben Sie Ihrem Kind nicht die doppelte Menge, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

Wenn Sie die Anwendung von Orkambi bei Ihrem Kind abbrechen

Geben Sie Ihrem Kind das Arzneimittel so lange, wie der Arzt Ihres Kindes es Ihnen empfiehlt. Brechen Sie die Anwendung erst ab, wenn der Arzt es Ihnen ausdrücklich sagt. Sie müssen Ihrem Kind das Arzneimittel nach der mit dem Arzt Ihres Kindes getroffenen Absprache weiter geben, auch wenn Ihr Kind sich gut fühlt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder an Ihren Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die im Zusammenhang mit Orkambi und Ivacaftor (einem der Wirkstoffe von Orkambi) allein berichteten Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgeführt und können bei der Anwendung von Orkambi auftreten.

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Orkambi sind erhöhte Leberenzymwerte im Blut, Leberschäden und die Verschlechterung einer vorbestehenden schweren Lebererkrankung. Die Verschlechterung der Leberfunktion kann zum Tod führen. Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen treten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Teilen Sie dem Arzt Ihres Kindes umgehend mit, wenn Sie eines der folgenden Symptome bei Ihrem Kind feststellen:

- Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch
- Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit oder Erbrechen
- Verwirrtheit
- Dunkler Urin

Weitere Nebenwirkungen

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Husten mit Auswurf
- Verstopfte Nase
- Kurzatmigkeit
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Vermehrter Auswurf
- Übelkeit
- Erkältung*
- Schwindel*
- Veränderung der Bakterienart im Schleim*

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Engegefühl in der Brust
- Verengung der Atemwege
- Nebenhöhlenverstopfung*
- Verstopfte oder fließende Nase
- Infektion der oberen Atemwege
- Halsschmerzen
- Rachenrötung*
- Hautausschlag
- Blähungen
- Erbrechen
- Anstieg eines Enzyms im Blut (Creatin-Kinase)
- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut bei Blutuntersuchungen
- Unregelmäßige Regelblutungen (Perioden) oder schmerzhafte Regelblutungen
- Ohrenscherzen, Ohrenbeschwerden*
- Ohrgeräusche*
- Rötung im Inneren des Ohres*
- Innenohrerkrankung (mit Schwindel oder Drehschwindel)*
- Gutartige Knoten in der Brust*

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Anormale Regelblutungen, einschließlich fehlender oder seltener Regelblutungen, oder häufigerer oder schwererer Regelblutungen
- Blutdruckanstieg
- Verstopftes Ohr*
- Entzündung der Brustdrüse*
- Vergrößerung der Brust bei Männern*
- Veränderungen der Brustwarzen, schmerzende Brustwarzen*

* Nebenwirkungen, die bei Ivacaftor allein beobachtet wurden.

Nebenwirkungen bei Kindern

Die bei Kindern beobachteten Nebenwirkungen sind ähnlich wie die bei Erwachsenen und Jugendlichen. Anstiege der Leberenzyme im Blut wurden allerdings bei jüngeren Kindern häufiger festgestellt als bei Erwachsenen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder an Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Orkambi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton/Beutel nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie den Apotheker Ihres Kindes, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Ihr Kind es nicht mehr verwendet. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Orkambi enthält

Die Wirkstoffe sind Lumacaftor und Ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg Granulat im Beutel:

Jeder Beutel enthält 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg Granulat im Beutel:

Jeder Beutel enthält 150 mg Lumacaftor und 188 mg Ivacaftor.

Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromelloseacetatsuccinat, Povidon K30 und Natriumdodecylsulfat (siehe Abschnitt 2 „Orkambi enthält Natrium“).

Wie Orkambi aussieht und Inhalt der Packung

Bei Orkambi 100 mg/125 mg Granulat im Beutel handelt es sich um ein weißes bis fast weißes Granulat.

Bei Orkambi 150 mg/188 mg Granulat im Beutel handelt es sich um ein weißes bis fast weißes Granulat.

Das Granulat steht in Beuteln zur Verfügung.

- Die Packung enthält 56 Beutel (4 Walletpackungen mit jeweils 14 Beuteln).

Pharmazeutischer Unternehmer

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irland
Tel: +353 (0)1 761 7299

Hersteller

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Anhang IV

Gründe für eine zusätzliche Verlängerung

Gründe für eine zusätzliche Verlängerung

Der CHMP ist auf der Grundlage der seit der Erteilung der Zulassung vorgelegten Daten der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Orkambi nach wie vor positiv ist, vertritt jedoch die Auffassung, dass sein Sicherheitsprofil aus folgenden Gründen engmaschig überwacht werden muss:

- Es läuft derzeit noch eine Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS) für Orkambi, welche die Bewertung der Langzeitsicherheit der Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA)-Therapie bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) zum Ziel hat. Da diese Studie als Kategorie 1 eingestuft ist und die Ergebnisse als entscheidend für das Nutzen-Risiko-Verhältnis angesehen werden, wird eine zweite Verlängerung der Zulassung als angemessen erachtet.
- Für die jüngsten Zulassungen bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 6-12 Jahren und 2-5 Jahren) liegen nur begrenzte Expositions- und Anwendungsbeobachtungsdaten vor.
- Es ist eine Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES) geplant, um das Fortschreiten der Erkrankung bei Kindern mit CF, die homozygot für F508del-CFTR und zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Orkambi zwischen 2 und 5 Jahre alt sind, mit dem Fortschreiten der Erkrankung bei einer gematchten Begleitkohorte von Kindern mit CF zu vergleichen, die noch nie eine Orkambi-Behandlung erhalten haben, zusätzlich zu einer longitudinalen historischen Kohorte. Von dieser Studie wird erwartet, dass sie den Einfluss der Orkambi-Behandlung auf die klinischen Ergebnisse (einschließlich der Langzeitsicherheit) und das Fortschreiten der Erkrankung verifiziert und die derzeitigen Annahmen zur Wirksamkeit und Sicherheit bestätigt.

Daher kam der CHMP auf der Grundlage des begrenzten Sicherheitsprofils von Orkambi zu dem Schluss, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in 5 Jahren einen Antrag auf eine zusätzliche Verlängerung stellen soll.