

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orkambi 100 mg/125 mg filmovertukne tabletter

Orkambi 200 mg/125 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Orkambi 100 mg/125 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 100 mg lumacaftor og 125 mg ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 200 mg lumacaftor og 125 mg ivacaftor.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet (tablet).

Orkambi 100 mg/125 mg filmovertukne tabletter

Lyserøde, ovale tabletter (dimensioner $14 \times 7,6 \times 4,9$ mm), præget med "1V125" med sort blæk på den ene side.

Orkambi 200 mg/125 mg filmovertukne tabletter

Lyserøde, ovale tabletter (dimensioner $14 \times 8,4 \times 6,8$ mm), præget med "2V125" med sort blæk på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Orkambi tabletter er indiceret til behandling af cystisk fibrose (CF) hos patienter i alderen 6 år og ældre, som er homozygot med hensyn til *F508del*-mutationen i genet for cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (*CFTR*) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Orkambi bør kun ordineres af læger med erfaring i behandling af CF. Hvis patientens genotype er ukendt, skal der udføres en akkurat og valideret genotype-metode, så tilstedeværelsen af *F508del*-mutationen i begge alleler af *CFTR*-genet bekræftes.

Dosering

Tabel 1: Doseringsanbefalinger hos patienter i alderen 6 år og ældre

Alder	Styrke	Dosis (hver 12. time)	
		Morgen	Aften
6 til <12 år	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	2 tabletter	2 tabletter
12 år og ældre	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg	2 tabletter	2 tabletter

Patienterne kan begynde på behandlingen på en vilkårlig ugedag. Dette lægemiddel skal tages sammen med fedtholdig mad. Et fedtholdigt måltid eller en snack skal indtages umiddelbart før eller umiddelbart efter dosering (se pkt. 5.2).

Glemte dosis

Hvis der er gået under 6 timer siden den glemte dosis, skal den planlagte dosis tages sammen med fedtholdig mad. Hvis der er gået over 6 timer, skal patienten instrueres i at vente til den næste planlagte dosis. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Samtidig anvendelse af CYP3A-hæmmere

Ingen dosisjustering er nødvendig, når behandling med CYP3A-hæmmere påbegyndes hos patienter, der aktuelt tager Orkambi. Når behandlingen påbegyndes hos patienter, der tager potente CYP3A-hæmmere, skal dosis imidlertid reduceres til én tablet dagligt i den første behandlingsuge for at muliggøre lumacaftors induktionsvirkning ved *steady-state*. Efter denne periode skal der fortsættes med den anbefalede daglige dosis (se tabel 2).

Tabel 2: Behandlingsinitiering hos patienter, der tager potente CYP3A-hæmmere

Alder	Styrke	Uge 1 af behandlingen	Fra og med uge 2
6 til <12 år	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 tablet pr. dag	Fra dag 8 og derefter bør doseringen være den anbefalede daglige dosis
12 år og ældre	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg		

Hvis behandlingen afbrydes i over en uge og dernæst genoptages, mens der tages potente CYP3A-hæmmere, skal dosis reduceres til én tablet dagligt i den første uge, hvor behandlingen genoptages (se tabel 2). Efter denne periode skal der fortsættes med den anbefalede daglige dosis (se pkt. 4.5).

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der rådes til forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under eller lig med 30 ml/min) eller med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A). For patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) anbefales en dosisreduktion.

Der er ingen erfaring med anvendelsen af lægemidlet til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C), men eksponeringen forventes at være højere end hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Derfor bør Orkambi anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion efter en afvejning af risici og fordele ved behandlingen med en reduceret dosis (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

For dosisjusteringer for patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, se tabel 3.

Tabel 3: Anbefalinger for dosisjusteringer for patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion

Alder	Styrke	Total daglig dosis			
		Moderat (Child-Pugh-klasse B)		Svært (Child-Pugh-klasse C)	
		Morgen	Aften	Morgen	Aften
6 til <12 år	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	2 tabletter	1 tablet	1 tablet eller mindre hyppigt*	1 tablet eller mindre hyppigt*
12 år og derover	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg				

* Doseringsintervallet bør modificeres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet. Hyppigheden kan reduceres for både morgendosen og aftendosen.

Pædiatrisk population

Orkambis sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 1 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Patienterne skal instrueres i at sluge tabletterne hele. Patienterne må ikke tygge, knække eller opløse tabletterne.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med CF, som er heterozygote med hensyn til *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet

Lumacaftor/ivacaftor er ikke effektivt til patienter med CF, som har *F508del*-mutationen i en allel plus en anden allel med en mutation, som forventes at føre til manglende CFTR-produktion, eller som ikke responderer på ivacaftor *in vitro* (se pkt. 5.1).

Patienter med CF, som har en gating (klasse III)-mutation i *CFTR*-genet

Lumacaftor/ivacaftor er ikke blevet undersøgt hos patienter med CF, som har en gating (klasse III)-mutation i *CFTR*-genet på en allel med eller uden *F508del*-mutationen på den anden allel. Da eksponeringen for ivacaftor er meget signifikant reduceret, når der doseres i kombination med lumacaftor, bør lumacaftor/ivacaftor ikke anvendes til disse patienter.

Respiratoriske bivirkninger

Respiratoriske bivirkninger (f.eks. brystgener, dyspnø, bronkospasme og unormal respiration) var mere almindelige i den indledende fase af behandlingen med lumacaftor/ivacaftor. Alvorlige respiratoriske hændelser blev hyppigere observeret hos patienter med procent forventet forceret eksspiratorisk volumen i 1 sekund ($ppFEV_1$) < 40 og kan føre til seponering af lægemidlet. Klinisk erfaring hos patienter med $ppFEV_1 < 40$ er begrænset, og der anbefales yderligere overvågning af disse patienter i løbet af den indledende fase af behandlingen (se pkt. 4.8). Der er også blevet observeret en forbigående reduktion i FEV_1 hos nogle patienter, efter behandlingen med lumacaftor/ivacaftor blev iværksat. Der er ingen erfaring med iværksættelse af behandling med lumacaftor/ivacaftor til patienter med lungeforværringer, og det anbefales ikke at iværksætte behandling hos patienter med lungeforværringer.

Virkning på blodtrykket

Der er blevet observeret forhøjet blodtryk hos nogle patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor. Blodtrykket skal kontrolleres periodisk hos alle patienterne under behandlingen (se pkt. 4.8).

Patienter med fremskreden leversygdom

Unormal leverfunktion, herunder fremskreden leversygdom, kan være til stede hos patienter med CF. Forværring af leverfunktionen hos patienter med fremskreden leversygdom er blevet rapporteret. Dekompensering af leverfunktionen, herunder leversvigt der førte til døden, er blevet rapporteret hos nogle CF-patienter med eksisterende cirrose med portal hypertension, der får lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor bør anvendes med forsigtighed hos patienter med fremskreden leversygdom, og kun hvis det forventes, at fordelene opvejer risici. Hvis lumacaftor/ivacaftor anvendes til disse patienter, skal de overvåges nøje efter behandlingen indledes, og dosis bør reduceres (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Hepatobiliære bivirkninger

Med en hyppighed på almindelig er der blevet rapporteret forhøjede transaminaser hos patienter med CF, der får lumacaftor/ivacaftor. I nogle tilfælde er disse forhøjelser blevet forbundet med samtidige forhøjelser i totalt serum-bilirubin. Transaminaseforhøjelser er blevet observeret hyppigere hos pædiatriske patienter end hos voksne patienter (se pkt. 4.8).

Da der ikke kan udelukkes en forbindelse med leverskade, anbefales det at vurdere leverfunktionsprøver (ALAT, ASAT og bilirubin), før behandlingen med lumacaftor/ivacaftor indledes, hver 3. måned i løbet af det første års behandling og derefter årligt. For patienter med tidligere forhøjelser af ALAT, ASAT eller bilirubin bør en hyppigere overvågning overvejes.

I tilfælde af en signifikant forhøjelse af ALAT eller ASAT med eller uden forhøjet bilirubin (enten ALAT eller ASAT $> 5 \times$ den øvre normalgrænse [ULN] eller ALAT eller ASAT $> 3 \times$ ULN med bilirubin $> 2 \times$ ULN og/eller klinisk gulsot) bør doseringen med lumacaftor/ivacaftor seponeres, og laboratorieprøverne skal følges nøje, indtil anomalierne har fortaget sig. Der skal udføres en grundig undersøgelse af eventuelle årsager, og patienterne bør følges nøje for klinisk progression. Efter transaminaseforhøjelserne er vendt tilbage til normalen, bør fordele og risici ved at genoptage doseringen overvejes (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Depression

Der er rapporteret depression (herunder selvmordstanker og selvmordsforsøg) hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor, som sædvanligvis forekom inden for 3 måneder fra behandlingsstart, og hos patienter med psykiske forstyrrelser i anamnesen. I nogle tilfælde blev der rapporteret symptomforbedring efter dosisreduktion eller behandlingsseponering. Patienter (og plejere) skal gøres opmærksomme på, at de skal overvåge for nedtrykthed, selvmordstanker eller usædvanlige ændringer i adfærd og straks søge lægehjælp, hvis disse symptomer opstår.

Interaktioner med lægemidler

Substrater for CYP3A

Lumacaftor er en potent inducer af CYP3A. Administration sammen med følsomme CYP3A-substrater eller CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Der bør ikke stoles på hormonel kontraseption, herunder oral, injicerbar, transdermal og implanterbar kontraseption, som en sikker kontraseptionsmetode ved administration sammen med Orkambi (se pkt. 4.5).

Potente CYP3A-inducere

Ivacaftor er et substrat for CYP3A4 og CYP3A5. Derfor anbefales administration sammen med potente CYP3A-inducere (f.eks. rifampicin, prikbladet perikon [*Hypericum perforatum*]) ikke (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Der rådes til forsigtighed, når lumacaftor/ivacaftor anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Katarakt

Der er blevet rapporteret tilfælde af ikke medfødte linseuklarheder uden påvirkning af synet hos pædiatriske patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor og i monoterapi med ivacaftor. Selvom andre risikofaktorer var til stede i nogle tilfælde (såsom brug af kortikosteroider og eksponering for stråling), kan en mulig risiko, som kan tilskrives ivacaftor, ikke udelukkes (se pkt. 5.3). Baseline og opfølgende oftalmologiske undersøgelser anbefales hos pædiatriske patienter, der påbegynder behandling med lumacaftor/ivacaftor.

Patienter efter organtransplantation

Lumacaftor/ivacaftor er ikke blevet undersøgt hos patienter med CF, som har gennemgået organtransplantation. Derfor bør lægemidlet ikke anvendes til transplanterede patienter. Se pkt. 4.5 for interaktioner med immunosupprimerende midler.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. Dosis, dvs. Det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Baseret på eksponering og angivne doser anses interaktionsprofilen for at være den samme for alle styrker og lægemiddelformer.

Lumacaftor er en potent inducer af CYP3A, og ivacaftor er en svag hæmmer af CYP3A, når de gives som monoterapi. Der er mulighed for, at andre lægemidler påvirker lumacaftor/ivacaftor, når de administreres samtidigt, samt for at lumacaftor/ivacaftor også påvirker andre lægemidler.

Mulighed for, at andre lægemidler påvirker lumacaftor/ivacaftor

Hæmmere af CYP3A

Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med itraconazol, en potent CYP3A-hæmmer, påvirkede ikke eksponeringen for lumacaftor, men det øgede eksponeringen for ivacaftor 4,3 gange. På grund af lumacaftors induktionsvirkning på CYP3A ved *steady-state* forventes nettoeksponeringen for ivacaftor ved administration sammen med en CYP3A-hæmmer ikke at overskride eksponeringen ved administration uden lumacaftor ved en dosis på 150 mg hver 12. time, den godkendte dosis for monoterapi med ivacaftor.

Ingen dosisjustering er nødvendig, når behandling med CYP3A-hæmmere påbegyndes hos patienter, der aktuelt tager lumacaftor/ivacaftor. Når lumacaftor/ivacaftor påbegyndes hos patienter, der tager potente CYP3A-hæmmere, bør dosis imidlertid justeres (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ingen dosisjustering er nødvendig ved anvendelse sammen med moderate eller svage CYP3A-hæmmere.

Inducere af CYP3A

Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med rifampicin, en potent CYP3A-hæmmer, havde en minimal virkning på eksponeringen for lumacaftor, men det reducerede eksponeringen for ivacaftor (AUC) med 57 %. Derfor anbefales administration af lumacaftor/ivacaftor ikke sammen med potente CYP3A-inducere (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ingen dosisjustering er nødvendig ved anvendelse sammen med moderate eller svage CYP3A-inducere.

Mulighed for, at lumacaftor/ivacaftor påvirker andre lægemidler

CYP3A4-substrater

Lumacaftor er en potent inducer af CYP3A. Ivacaftor er en svag hæmmer af CYP3A, når det gives som monoterapi. Nettovirkningen ved behandling med lumacaftor/ivacaftor forventes at være en potent CYP3A-induktion. Derfor kan anvendelse af lumacaftor/ivacaftor sammen med CYP3A-substrater nedsætte eksponeringen for disse substrater (se pkt. 4.4).

P-gp-substrater

In vitro-studier indikerede, at lumacaftor har potentialet til både at hæmme og inducere P-gp. Desuden viste et klinisk studie med ivacaftor som monoterapi, at det er en svag hæmmer af P-gp. Derfor kan anvendelse af lumacaftor/ivacaftor sammen med P-gp-substrater (f.eks. digoxin) ændre eksponeringen for disse substrater.

CYP2B6- og CYP2C-substrater

Interaktion med CYP2B6- og CYP2C-substrater er ikke undersøgt *in vivo*. *In vitro*-studier tyder på, at lumacaftor har potentialet til at inducere CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Hæmning af CYP2C8 og CYP2C9 er imidlertid også blevet observeret *in vitro*. Desuden tyder *in vitro*-studier på, at ivacaftor kan hæmme CYP2C9. Derfor kan samtidig anvendelse af lumacaftor/ivacaftor ændre (dvs. Enten øge eller reducere) eksponeringen for CYP2C8- og CYP2C9-substrater, reducere eksponeringen for CYP2C19-substrater og væsentligt reducere eksponeringen for CYP2B6-substrater.

Mulighed for, at lumacaftor/ivacaftor påvirker transportere

In vitro-eksperimenter viser, at lumacaftor er et substrat for brystcancerresistensprotein (BCRP). Administration af Orkambi sammen med lægemidler, der hæmmer BCRP, kan øge

plasmakoncentrationen af lumacaftor. Lumacaftor hæmmer den organiske aniontransporter (OAT) 1 og 3. Lumacaftor og ivacaftor er hæmmere af BCRP. Administration af Orkambi sammen med lægemidler, der er substrater for OAT1/3- og BCRP-transport kan øge plasmakoncentrationerne af sådanne lægemidler. Lumacaftor og ivacaftor er ikke hæmmere af OATP1B1, OATP1B3 og organisk kationtransporter (OCT) 1 and 2. Ivacaftor er ikke en hæmmer af OAT1 og OAT3.

Klarlagte og andre potentielt signifikante interaktioner

Tabel 4 viser klarlagte eller forventede virkninger af lumacaftor/ivacaftor på andre lægemidler eller virkningen af andre lægemidler på lumacaftor/ivacaftor. Informationerne i tabel 4 stammer primært fra *in vitro*-studier. Anbefalingerne under "Klinisk kommentar" i tabel 4 er baseret på interaktionsstudier, klinisk relevans eller forventede interaktioner fra eliminationsveje. Interaktioner med størst klinisk relevans er opstillet først.

Tabel 4: Klarlagte og andre potentielt signifikante interaktioner – dosisanbefalinger for anvendelse af lumacaftor/ivacaftor sammen med andre lægemidler

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
Samtidig medicin med størst klinisk relevans		
Antiallergisk medicin:		
montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Da CYP3A/2C8/2C9 induceres af LUM	Ingen dosisjustering anbefales for montelukast. Der bør iværksættes passende klinisk overvågning, som det er hensigtsmæssigt, ved administration sammen med lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for montelukast, hvilket kan nedsætte virkningen.
fexofenadin	↔ LUM, IVA	
	↑ eller ↓ fexofenadin På grund af den mulige induktion eller hæmning af P-gp	En dosisjustering af fexofenadin kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan ændre eksponeringen for fexofenadin.
Antibiotika:		
clarithromycin, telithromycin	↔ LUM ↑ IVA Da CYP3A hæmmes af clarithromycin, telithromycin	Ingen dosisjustering af lumacaftor/ivacaftor anbefales, når clarithromycin eller telithromycin påbegyndes hos patienter, der aktuelt tager lumacaftor/ivacaftor.

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
	↓ clarithromycin, telithromycin Da CYP3A induceres af LUM	Dosis af lumacaftor/ivacaftor bør reduceres til en tablet dagligt i løbet af den første uges behandling, når lumacaftor/ivacaftor påbegyndes hos patienter, der aktuelt tager clarithromycin eller telithromycin. Alternativer til disse antibiotika bør overvejes, såsom azithromycin. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for clarithromycin og telithromycin, hvilket kan nedsætte virkningen.
erythromycin	↔ LUM ↑ IVA Da CYP3A hæmmes af erythromycin	Ingen dosisjustering af lumacaftor/ivacaftor anbefales ved administration sammen med erythromycin.
	↓ erythromycin Da CYP3A induceres af LUM	Alternativer til erythromycin bør overvejes, såsom azithromycin. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for erythromycin, hvilket kan nedsætte virkningen.
Antikonvulsiva:		
carbamazepin, phenobarbital, phenytoin	↔ LUM ↓ IVA Da CYP3A induceres af disse antikonvulsiva	
	↓ carbamazepin, phenobarbital, phenytoin Da CYP3A induceres af LUM	Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med disse antikonvulsiva anbefales ikke. Eksponeringerne for ivacaftor og antikonvulsiva kan være signifikant nedsat, hvilket kan reducere virkningen af begge aktive stoffer.
Antimykotika:		
itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Da CYP3A hæmmes af disse antimykotika	Ingen dosisjustering af lumacaftor/ivacaftor anbefales, når disse antimykotika påbegyndes hos patienter, der aktuelt tager lumacaftor/ivacaftor.

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
	↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol Da CYP3A induceres af LUM	Dosis af lumacaftor/ivacaftor bør reduceres til en tablet dagligt i løbet af den første uges behandling, når lumacaftor/ivacaftor påbegyndes hos patienter, der aktuelt tager disse antimykotika.
	↓ posaconazol Da UGT induceres af LUM	Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med disse antimykotika anbefales ikke. Patienterne bør overvåges nøje for gennembruds-svampeinfektioner, hvis sådanne lægemidler er nødvendige. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for disse antimykotika, hvilket kan nedsætte virkningen.
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Da CYP3A hæmmes af fluconazol	Ingen dosisjustering af lumacaftor/ivacaftor anbefales ved administration sammen med fluconazol.
	↓ fluconazol På grund af LUM's induktion: fluconazol fjernes primært via nyreudskillelse af det uændrede lægemiddel. En moderat reduktion i eksponeringen for fluconazol er imidlertid blevet observeret med potente inducerende midler	En højere dosis af fluconazol kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for fluconazol, hvilket kan nedsætte virkningen.
Antiinflammatoriske midler:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofen Da CYP3A/2C8/2C9 induceres af LUM	En højere dosis af ibuprofen kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for ibuprofen, hvilket kan nedsætte virkningen.
Antimykobakterielle midler:		

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
rifabutin, rifampicin*, rifapentin	↔ LUM ↓ IVA Da CYP3A induceres af antimykobakterielle midler	
	↓ rifabutin Da CYP3A induceres af LUM	Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med disse antimykobakterielle midler anbefales ikke. Eksponeringen for ivacaftor vil være nedsat, hvilket kan reducere virkningen af lumacaftor/ivacaftor. En højere dosis af rifabutin kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for rifabutin, hvilket kan nedsætte virkningen.
	↔ rifampicin, rifapentin	
Benzodiazepiner:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ midazolam, triazolam Da CYP3A induceres af LUM	Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med disse benzodiazepiner anbefales ikke. Lumacaftor/ivacaftor vil nedsætte eksponeringen for midazolam og triazolam, hvilket kan nedsætte virkningen.
Hormonel kontraktion:		
ethinyløstradiol, norethindron og andre progestogener	↓ ethinyløstradiol, norethindron og andre progestogener Da CYP3A/UGT induceres af LUM	Der bør ikke stoles på hormonal kontraktion, herunder oral, injicerbar, transdermal og implanterbar kontraktion, som en sikker kontraktionsmetode ved administration sammen med lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for hormonal kontraktion, hvilket kan nedsætte virkningen.
Immunosupprimerende midler:		
ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus	↔ LUM, IVA	

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
(anvendes efter organtransplantation)	↓ ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus Da CYP3A induceres af LUM	Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med disse immunosupprimerende midler anbefales ikke. Lumacaftor/ivacaftor vil nedsætte eksponeringen for disse immunosupprimerende midler, hvilket kan nedsætte virkningen af dem. Anvendelsen af lumacaftor/ivacaftor til organtransplanterede patienter er ikke blevet undersøgt.
Protonpumpehæmmere:		
esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA	
	↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Da CYP3A/2C19 induceres af LUM	En højere dosis af disse protonpumpehæmmere kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for disse protonpumpehæmmere, hvilket kan nedsætte virkningen.
Naturlægemidler:		
prikbladet perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Da CYP3A induceres af prikbladet perikon	Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med prikbladet perikon anbefales ikke. Eksponeringen for ivacaftor vil være nedsat, hvilket kan reducere virkningen af lumacaftor/ivacaftor.
Anden samtidig medicin med klinisk relevans		
Antiarytmika:		
digoxin	↔ LUM, IVA	
	↑ eller ↓ digoxin På grund af den mulige induktion eller hæmning af P-gp	Serumkoncentrationen af digoxin bør overvåges, og dosis bør titreres for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan ændre eksponeringen for digoxin.
Antikoagulantia:		
dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ eller ↓ dabigatran På grund af den mulige induktion eller hæmning af P-gp	Der bør iværksættes passende klinisk overvågning ved administration sammen med lumacaftor/ivacaftor. En dosisjustering af dabigatran kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan ændre eksponeringen for dabigatran.

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
warfarin	↔ LUM, IVA	
	↑ eller ↓ warfarin Da CYP2C9 muligvis induceres eller hæmmes af LUM	Den internationale normaliserede ratio (INR) bør overvåges, når det er nødvendigt at administrere warfarin sammen med lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor kan ændre eksponeringen for warfarin.
Antidepressiva:		
citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA	
	↓ citalopram, escitalopram, sertralin Da CYP3A/2C19 induceres af LUM	Det kan være nødvendigt med en højere dosis af disse antidepressiva for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for disse antidepressiva, hvilket kan nedsætte virkningen.
bupropion	↔ LUM, IVA	
	↓ bupropion Da CYP2B6 induceres af LUM	En højere dosis af bupropion kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for bupropion, hvilket kan nedsætte virkningen.
Kortikosteroider, systemiske:		
methylprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA	
	↓ methylprednisolon, prednison Da CYP3A induceres af LUM	Det kan være nødvendigt med en højere dosis af disse systemiske kortikosteroider for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for methylprednisolon og prednison, hvilket kan nedsætte virkningen.
H2-blokkere:		
ranitidin	↔ LUM, IVA	
	↑ eller ↓ ranitidin På grund af den mulige induktion eller hæmning af P-gp	En dosisjustering af ranitidin kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan ændre eksponeringen for ranitidin.

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
Orale hypoglykæmiske midler:		
repaglinid	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinid Da CYP3A/2C8 induceres af LUM	En højere dosis af repaglinid kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for repaglinid, hvilket kan nedsætte virkningen.

Bemærk: ↑ = forøgelse, ↓ = reduktion, ↔ = ingen ændring, LUM = lumacaftor, IVA = ivacaftor.

* Baseret på kliniske interaktionsstudier. Alle andre viste interaktioner er forventede.

Falsk positive urintests for THC

Der har været rapporter om falsk positive urin-screeningstests for tetrahydrocannabinol (THC) hos patienter, der fik Orkambi. Der bør overvejes en alternativ bekræftelsesmetode til at verificere resultaterne.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af lumacaftor/ivacaftor til gravide kvinder. Dyreforsøg med lumacaftor og ivacaftor indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår udviklings- og reproduktionstoksicitet, hvorimod der blev bemærket virkninger med ivacaftor alene ved doser, der var toksiske for moderdyret (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør lumacaftor/ivacaftor undgås under graviditeten, medmindre moderens kliniske tilstand kræver behandling med lumacaftor/ivacaftor.

Amning

Begrænsede data viser, at ivacaftor og lumacaftor udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslutes, om amning eller behandling skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om lumacaftors og/eller ivacaftors virkning på fertilitet. Lumacaftor havde ingen virkning på indekssværdier for fertiliteten og reproduktionsevnen hos han- og hunrotter. Ivacaftor hæmmede indekssværdier for fertiliteten og reproduktionsevnen hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ivacaftor, som er en af de aktive komponenter i Orkambi, påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad. Ivacaftor kan forårsage svimmelhed (se pkt. 4.8).

Patienter, der oplever svimmelhed, mens de tager Orkambi, bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne klinger af.

4.8 Bivirkninger

Oversigt af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er dyspnø (14,0 %), diarré (11,0 %) og kvalme (10,2 %).

Alvorlige bivirkninger omfattede lever- og galdevejshændelser, f.eks. transaminaseforhøjelser (0,5 %), kolestatisk hepatitis (0,3 %) og hepatisk encefalopati (0,1 %).

Skema over bivirkninger

Bivirkninger identificeret fra de 24-ugers, placebokontrollerede fase III-studier (studie 809-103 og 809-104) hos patienter i alderen 12 år og ældre, og fra et 24-ugers, placebokontrolleret studie hos patienter i alderen 6 til under 12 år (studie 809-109), som er homozygote med hensyn til *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet, vises i tabel 5 og er opstillet pr. systemorganklasse og hyppighed.

Bivirkninger, der er observeret med ivacaftor alene, er også angivet i tabel 5. Bivirkningerne er klassificeret i henhold til MedDRA hyppighedsklassifikationen: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), og ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

Tabel 5: Bivirkninger hos patienter behandlet med lumacaftor/ivacaftor og hos patienter behandlet med ivacaftor alene

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	meget almindelig	Nasofaryngitis*
	almindelig	Infektion i de øvre luftveje, rhinitis
Psyriske forstyrrelser	ikke kendt	Depression
Vaskulære sygdomme	ikke almindelig	Hypertension
Nervesystemet	meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed*
	ikke almindelig	Hepatisk encefalopati†
Øre og labyrint	almindelig	Øresmerter*, øregener*, tinnitus*, hyperæmi i trommehinden*, vestibulær sygdom*
	ikke almindelig	Propper i ørerne*
Luftveje, thorax og mediastinum	meget almindelig	Tilstoppet næse, dyspnø, produktiv hoste, øget spytproduktion
	almindelig	Unormal respiration, orofaryngeale smerter, tilstoppede bihuler*, rhinoré, faryngealt erytem*, bronkospasme
Mave-tarm-kanalen	meget almindelig	Abdominalsmerter*, øvre abdominalsmerter, diarré, kvalme
	almindelig	Flatulens, opkastning
Lever og galdeveje	almindelig	Transaminaseforhøjelser
	ikke almindelig	Kolestatisk hepatitis‡
Hud og subkutane væv	almindelig	Udslæt
Det reproduktive system og mammae	almindelig	Uregelmæssig menstruation, dysmenoré, metroragi, knude i brystet*
	ikke almindelig	Menoragi, amenoré, polymenoré, brystbetændelse*, gynækomasti*, sygdom i brystvorter*, smerter i brystvorter*, oligomenoré
Undersøgelser	meget almindelig	Bakterier i sputum*
	almindelig	Forhøjet niveau af kreatinphosphokinase i blodet
	ikke almindelig	Forhøjet blodtryk

* Bivirkninger og hyppigheder observeret hos patienter i kliniske studier med ivacaftormonoterapi.

† 1 patient ud af 738

‡ 2 patienter ud af 738

Sikkerhedsdata fra 1029 patienter i alderen 12 år og ældre, som var homozygot for *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet, i behandling med lumacaftor/ivacaftor i op til yderligere 96 uger i det langvarige rolloverstudie af sikkerhed og virkning (studie 809-105) svarede til de 24-ugers, placebokontrollerede studier (se pkt. 5.1).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hepatobiliære bivirkninger

I løbet af studie 809-103 og 809-104 var forekomsten af maksimale transaminaseniveauer (ALAT eller ASAT) > 8 , > 5 og $> 3 \times \text{ULN}$ 0,8 %, 2,0 % og 5,2 % samt 0,5 %, 1,9 % og 5,1 % hos hhv. Lumacaftor/ivacaftor- og placebobehandlede patienter. Forekomsten af transaminaserelaterede bivirkninger var 5,1 % og 4,6 % hos hhv. Lumacaftor/ivacaftor-behandlede patienter og patienter, der fik placebo. Syv patienter, der fik lumacaftor/ivacaftor, havde leverrelaterede alvorlige bivirkninger med forhøjede transaminaser, herunder 3 med samtidigt forhøjet totalt bilirubin. Efter seponering af lumacaftor/ivacaftor vendte leverfunktionsprøver tilbage til baseline, eller de blev betydeligt forbedret hos alle patienter (se pkt. 4.4).

Blandt 7 patienter med eksisterende cirrose og/eller hypertension i vena porta, der fik lumacaftor/ivacaftor i de placebokontrollerede fase III-studier, blev der observeret forværret leverfunktion med øget ALAT, ASAT, bilirubin og leverencefalopati hos en patient. Hændelsen opstod inden for 5 dage efter doseringen blev startet og gik væk efter seponering af lumacaftor/ivacaftor (se pkt. 4.4).

Tilfælde af dekompenaseret leverfunktion, herunder leversvigt der førte til døden, er blevet rapporteret efter markedsføring hos CF-patienter, der havde eksisterende cirrose med portal hypertension og blev behandlet med lumacaftor/ivacaftor (se pkt. 4.4).

Respiratoriske bivirkninger

I løbet af studie 809-103 og 809-104 var forekomsten af bivirkninger i respirationssystemet (f.eks. brystgener, dyspnø, bronkospasme og unormal respiration) 26,3 % hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor sammenlignet med 17,0 % hos patienter, der fik placebo. Forekomsten af disse bivirkninger var mere almindelig for patienter med en lavere FEV₁ før behandling. Ca. Tre-fjerdedele af hændelserne begyndte i løbet af den første behandlingsuge og gik hos de fleste patienter væk uden dosisafbrydelse. De fleste bivirkninger var lette til moderate i sværhedsgrad, ikke alvorlige, og de førte ikke til behandlingsseponering (se pkt. 4.4).

I løbet af et 24-ugers, åbent, fase IIIb klinisk studie (809-011 [del B]) hos 46 patienter i alderen 12 år og ældre med fremskreden lungesygdom (ppFEV₁ < 40) [gennemsnitlig ppFEV₁ 29,1 ved baseline (interval: 18,3 til 42,0)] var forekomsten af respiratoriske bivirkninger 65,2 %. I undergruppen med 28 patienter, der blev startet på den fulde dosis af lumacaftor/ivacaftor (2 tabletter hver 12. time), var forekomsten 71,4 %, og hos de 18 patienter, der blev startet på en reduceret dosis af lumacaftor/ivacaftor (1 tablet hver 12. time i op til 2 uger og derefter øget til den fulde dosis), var forekomsten 55,6 %. Ud af de patienter, der blev startet på den fulde dosis af lumacaftor/ivacaftor, havde 1 patient en alvorlig respiratorisk bivirkning, 3 patienter fik efterfølgende deres dosis nedsat, og 3 patienter seponerede behandlingen. Ingen alvorlige respiratoriske bivirkninger, dosisreduktioner eller seponeringer blev observeret hos patienter, der blev startet på den halve dosis (se pkt. 4.4).

Menstruationsforstyrrelser

I løbet af studie 809-103 og 809-104 var forekomsten af kombinerede menstruationsforstyrrelser (amenorré, dysmenorré, menoragi, uregelmæssig menstruation, metroragi, oligomenorré og polymenorré) 9,9 % hos lumacaftor/ivacaftor-behandlede kvindelige patienter og 1,7 % hos placebobehandlede kvinder. Disse menstruationshændelser opstod hyppigere hos en undergruppe af kvindelige patienter, der tog hormonal kontraktion (25,0 %), versus patienter, der ikke tog hormonal kontraktion (3,5 %) (se pkt. 4.5). De fleste af disse reaktioner var lette til moderate i sværhedsgrad og ikke alvorlige. Hos lumacaftor/ivacaftor-behandlede patienter gik ca. To-tredjedele af disse reaktioner væk, og medianvarigheden var 10 dage.

Forhøjet blodtryk

I løbet af studie 809-103 og 809-104 blev der rapporteret bivirkninger med relation til forhøjet blodtryk (f.eks. hypertension, forhøjet blodtryk) hos 0,9 % (7/738) af patienterne i behandling med lumacaftor/ivacaftor og ikke hos nogen patienter, der fik placebo.

Hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor (gennemsnit ved baseline 114 mmHg systolisk og 69 mmHg diastolisk) var den maksimale forhøjelse fra baseline i gennemsnitligt systolisk og diastolisk blodtryk hhv. 3,1 mmHg og 1,8 mmHg. Hos patienter, der fik placebo (gennemsnit ved baseline 114 mmHg systolisk og 69 mmHg diastolisk), var den maksimale forhøjelse fra baseline i gennemsnitligt systolisk og diastolisk blodtryk hhv. 0,9 mmHg og 0,9 mmHg.

Andelen af patienter, der oplevede et systolisk blodtryk > 140 mmHg eller et diastolisk blodtryk > 90 mmHg ved mindst to målinger, var hhv. 3,4 % og 1,5 % hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor, sammenlignet med 1,6 % og 0,5 % hos patienter, der fik placebo (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerhedsdata for lumacaftor/ivacaftor blev evalueret hos 46 patienter i alderen 1 til under 2 år (studie 809-122), 60 patienter i alderen 2 til 5 år (studie 809-115), 161 patienter i alderen 6 til under 12 år (studie 809-011 og 809-109) og hos 194 patienter i alderen 12 til 17 år med CF, som er homozygote med hensyn til *F508del*-mutationen, og som fik lumacaftor/ivacaftor i kliniske studier. Patienter i alderen 12 til 17 år var inkluderet i studie 809-103 og 809-104.

Den samlede sikkerhedsprofil hos disse pædiatriske patienter svarer generelt til profilen hos voksne patienter. Få udvalgte bivirkninger rapporteres specifikt for den pædiatriske population.

Data for langtidssikkerheden fra et 96-ugers rollover-forlængelsesstudie (studie 809-116) hos 57 patienter i alderen 2 år og ældre, som var homozygote for *F508del*-mutation i *CFTR*-genet, svarede generelt til det 24-ugers udgangsstudie hos patienter i alderen 2 til 5 år (studie 809-115) og sikkerhedsdata hos patienter i alderen 6 til under 12 år.

Data for langtidssikkerheden fra et 96-ugers rollover-forlængelsesstudie hos 239 patienter i alderen 6 år og ældre, som var homozygote for *F508del*-mutation i *CFTR*-genet (studie 809-110), svarede generelt til de 24-ugers udgangsstudier hos patienter i alderen 6 til under 12 år (studie 809-011 og studie 809-109).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger for patienter i alderen 6 til under 12 år

Hepatobiliære bivirkninger

I løbet af det 24-ugers, åbne, fase III kliniske studie hos 58 patienter i alderen 6 til under 12 år (studie 809-011) var forekomsten af maksimale transaminaseniveauer (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 og > 3 x ULN 5,3 %, 8,8 % og 19,3 %. Ingen patienter havde totale bilirubinniveauer > 2 x ULN.

Doseringen med lumacaftor/ivacaftor blev opretholdt eller genoptaget med succes efter afbrydelse hos alle patienter med transaminaseforhøjelser undtagen hos 1 patient, der seponerede behandlingen.

I løbet af det 24-ugers, placebokontrollerede fase III kliniske studie hos 204 patienter i alderen 6 til under 12 år (studie 809-109), var forekomsten maksimale transaminaseniveauer (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 og > 3 x ULN 1,0 %, 4,9 % og 12,6 % hos patienter, der fik lumacaftor/ivacaftor, og 2,0 %, 3,0 % og 7,9 % hos placebobehandlede patienter. Ingen patienter havde totale bilirubinniveauer > 2 x ULN. To patienter i lumacaftor/ivacaftor-gruppen og to patienter i placebogruppen seponerede behandlingen på grund af transaminaseforhøjelser.

Respiratoriske bivirkninger

I løbet af det 24-ugers, åbne, fase III kliniske studie (studie 809-011) hos 58 patienter i alderen 6 til under 12 år (gennemsnitlig ppFEV₁ ved baseline var 91,4) var forekomsten af respiratoriske bivirkninger 6,9 % (4/58).

I løbet af det 24-ugers, placebokontrollerede fase III kliniske studie (studie 809-109) hos patienter i alderen 6 til under 12 år (gennemsnitlig ppFEV₁ ved baseline var 89,8) var forekomsten af

respiratoriske bivirkninger 18,4 % hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor og 12,9 % hos placebo-patienter. En reduktion i ppFEV₁ ved start af behandlingen blev observeret under serier af spirometrimålinger efter dosering. Den absolutte ændring fra prædosis til 4 til 6 timers postdosis var -7,7 på dag 1 og -1,3 på dag 15 hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor. Reduktionen postdosis var væk ved uge 16.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifikt antidot mod en overdosis af lumacaftor/ivacaftor. Behandling af en overdosis består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

Bivirkninger, der opstod med en øget forekomst på ≥ 5 % i den supratherapeutiske doseringsperiode, sammenlignet med den terapeutiske dosisperiode var hovedpine, generaliseret udslæt og forhøjet transaminase.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod sygdomme i respirationssystemet, ATC-kode: R07AX30

Virkningsmekanisme

CFTR-proteinet er en chloridkanal, der findes på overfladen af epitelceller i flere organer. *F508del*-mutationen påvirker CFTR-proteinet på flere måder, primært ved at forårsage en defekt i celleprocesser og strømninger, som reducerer mængden af CFTR på celleoverfladen. Den lille mængde *F508del*-CFTR, der når til celleoverfladen, har en lav sandsynlighed for, at kanalen er åben (defekt gating af kanalen). Lumacaftor er et CFTR-korrigerende stof, der virker direkte på *F508del*-CFTR for at forbedre celleprocesser og strømninger, og derved øge mængden af funktionelt CFTR på celleoverfladen. Ivacaftor er en CFTR-potentiator, der faciliterer en øget chloridtransport ved at potensere sandsynligheden for, at kanalen er åben (eller gating) for CFTR-proteinet på celleoverfladen. Den kombinerede virkning af lumacaftor og ivacaftor er en øget mængde og funktion af *F508del*-CFTR på celleoverfladen, hvilket fører til en øget transport af chloridioner. Den nøjagtige mekanisme, hvorved lumacaftor forbedrer celleprocesser og strømninger for *F508del*-CFTR, og ivacaftor potenserer *F508del*-CFTR, er ukendt.

Farmakodynamisk virkning

Virkning på chloridindholdet i sved

Ændringer i chloridindholdet i sved som respons på lumacaftor alene eller i kombination med ivacaftor blev evalueret i et dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase II klinisk studie med patienter med CF i alderen 18 år og ældre. I dette studie gennemførte 10 patienter (som var homozygote med hensyn til *F508del*-CFTR-mutationen) dosering med lumacaftor alene 400 mg hver 12. time i 28 dage, efterfulgt af tilføjelse af ivacaftor 250 mg hver 12. time i yderligere 28 dage, og 25 patienter (homozygote eller heterozygote med hensyn til *F508del*) gennemførte dosering med placebo. Forskellen i behandling mellem lumacaftor 400 mg hver 12. time alene og placebo evalueret som en gennemsnitlig ændring i chloridindholdet i sved fra baseline til dag 28 var statistisk signifikant

på -8,2 mmol/l (95 % CI: -14, -2). Forskellen i behandling mellem kombinationen af lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time og placebo evalueret som en gennemsnitlig ændring i chloridindholdet i sved fra baseline til dag 56 var statistisk signifikant på -11 mmol/l (95 % CI: -18, -4).

I studie 809-109 (se Klinisk virkning og sikkerhed) hos patienter (homozygote med hensyn til *F508del-CFTR*-mutationen) i alderen 6 til under 12 år var behandlingsforskellen (mindste kvadraters (least square, LS) gennemsnit) i chloridindholdet i sved for den absolutte ændring ved uge 24 sammenlignet med placebo -24,9 mmol/l (nominel $P < 0,0001$). Behandlingsforskellen (LS gennemsnit) i chloridindholdet i sved for den gennemsnitlige absolutte ændring ved dag 15 og ved uge 4 sammenlignet med placebo var -20,8 mmol/l (95 % CI: -23,4, -18,2; nominel $P < 0,0001$).

Ændringer i FEV₁

Ændringer i ppFEV₁ som respons på lumacaftor alene eller i kombination med ivacaftor blev også evalueret i det dobbeltblindede, placebokontrollerede fase II-studie hos patienter med CF i alderen 18 år og ældre. Forskellen i behandling mellem lumacaftor 400 mg hver 12. time alene og placebo evalueret som en gennemsnitlig ændring i ppFEV₁ var -4,6 procentpoint (95% CI: -9,6, 0,4) fra baseline til dag 28, 4,2 procentpoint (95% CI: -1,3, 9,7) fra baseline til dag 56 og 7,7 procentpoint (95% CI: 2,6, 12,8, statistisk signifikant) fra dag 28 til dag 56 (efter tilføjelse af ivacaftor til lumacaftormonoterapi).

Nedsat puls

I løbet af de 24-ugers, placebokontrollerede fase III-studier blev der observeret en maksimal reduktion i den gennemsnitlige puls på 6 slag pr. Minut (bpm) fra baseline på dag 1 og dag 15 ca. 4 til 6 timer efter dosering. Efter dag 15 blev pulsen ikke målt i perioden efter dosering i disse studier. Fra uge 4 var ændringen i gennemsnitlig puls før doseringen fra 1 til 2 bpm under baseline blandt patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor. Procentdelen af patienter med en puls på < 50 bpm under behandlingen var 11 % for patienter, der fik lumacaftor/ivacaftor, sammenlignet med 4,9 % for patienter, der fik placebo.

Hjerteelektrofysiologi

Der blev ikke observeret nogen betydningsfulde ændringer i QTc-intervallet eller blodtrykket i et grundigt klinisk studie af QT, der evaluerede lumacaftor 600 mg en gang dagligt/ivacaftor 250 mg hver 12. time og lumacaftor 1000 mg en gang dagligt/ivacaftor 450 mg hver 12. time.

Klinisk virkning og sikkerhed

Studier hos patienter med CF i alderen 12 år og derover, som er homozygote med hensyn til F508del-mutationen i CFTR-genet

Lumacaftor/ivacaftors virkning hos patienter med CF, som er homozygote med hensyn til *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet, blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier med 1.108 klinisk stabile patienter med CF, hvor 737 patienter blev randomiseret til og doseret med lumacaftor/ivacaftor. Patienter i begge studier blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få lumacaftor 600 mg en gang dagligt/ivacaftor 250 mg hver 12. time, lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time eller placebo. Patienterne tog studielægemedlet med fedtholdig mad i 24 uger i tillæg til deres ordinerede CF-behandlinger (f.eks. bronkodilatorer, inhalerede antibiotika, dornase alfa og hypertonsk saltvand). Patienter fra disse studier var egnede til at overgå i et blindet forlængelsesstudie.

Studie 809-103 evaluerede 549 patienter med CF i alderen 12 år og ældre (gennemsnitsalder 25,1 år) med procent forventet FEV₁ (ppFEV₁) ved screening fra 40-90 (gennemsnitlig ppFEV₁ 60,7 ved baseline [interval: 31,1 til 94,0]). Studie 809-104 evaluerede 559 patienter i alderen 12 år og ældre (gennemsnitsalder 25,0 år) med ppFEV₁ ved screening fra 40-90 (gennemsnitlig ppFEV₁ 60,5 ved

baseline [interval: 31,3 til 99,8]). Patienter med tidligere kolonisering af organismer som *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus*, eller som havde 3 eller flere unormale leverfunktionsprøver (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 gange ULN eller totalt bilirubin ≥ 2 gange ULN), blev ekskluderet.

Det primære endepunkt for virkning var i begge studier den absolutte ændring fra baseline i ppFEV₁ ved uge 24. Andre virkningsvariable omfattede en relativ ændring fra baseline i ppFEV₁, absolut ændring fra baseline i BMI, absolut ændring fra baseline i CFQ-R respiratorisk domæne, andelen af patienter, der opnåede en ≥ 5 % relativ ændring fra baseline i ppFEV₁ ved uge 24, samt antallet af lungeforværringer (herunder hospitalskrævende eller med behov for behandling med i.v. antibiotika) til og med uge 24.

I begge studier førte behandlingen med lumacaftor/ivacaftor til en statistisk signifikant forbedring i ppFEV₁ (se tabel 6). Der opstod hurtigt en gennemsnitlig forbedring i ppFEV₁ (dag 15), som varede ved i løbet af hele den 24-ugers behandlingsperiode. Ved dag 15 var behandlingsforskellen mellem lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time og placebo for den gennemsnitlige absolutte ændring (95 % CI) i ppFEV₁ fra baseline 2,51 procentpoint i de samlede studier 809-103 og 809-104 ($P < 0,0001$). Der blev observeret forbedringer i ppFEV₁ uanset alder, sygdommens sværhedsgrad, køn og geografisk område. Fase III-studier af lumacaftor/ivacaftor omfattede 81 patienter med ppFEV₁ < 40 ved baseline. Forskellen i behandlingen i denne undergruppe svarede til den observerede forskel hos patienter med ppFEV₁ ≥ 40 . Ved uge 24 var behandlingsforskellen mellem lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time og placebo for den gennemsnitlige absolutte ændring (95 % CI) i ppFEV₁ fra baseline i de samlede studier 809-103 og 809-104 3,39 procentpoint ($P = 0,0382$) for patienter med ppFEV₁ < 40 og 2,47 procentpoint ($P < 0,0001$) for patienter med ppFEV₁ ≥ 40 .

Tabel 6: Oversigt over primære og vigtigste sekundære udfald i studie 809-103 og studie 809-104*

		Studie 809-103		Studie 809-104		Samlet (studie 809-103 og studie 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg hver 12. t/IVA 250 mg hver 12. t (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg hver 12. t/IVA 250 mg hver 12. t (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg hver 12. t/IVA 250 mg hver 12. t (n = 369)
Absolut ændring i ppFEV₁ ved uge 24 (procent point)	Behandlings- forskelle	–	2,41 ($P = 0,0003$) [†]	–	2,65 ($P = 0,0011$) [†]	–	2,55 ($P < 0,0001$)
	Ændring inden for gruppen	-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 ($P < 0,0001$)
Relativ ændring i ppFEV₁ ved uge 24 (%)	Behandlings- forskelle	–	4,15 ($P = 0,0028$) [†]	–	4,69 ($P = 0,0009$) [†]	–	4,4 ($P < 0,0001$)
	Ændring inden for gruppen	-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 ($P < 0,0001$)
Absolut ændring i BMI ved uge 24 (kg/m²)	Behandlings- forskelle	–	0,13 ($P = 0,1938$)	–	0,36 ($P < 0,0001$) [†]	–	0,24 ($P = 0,0004$)
	Ændring inden for gruppen	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 ($P < 0,0001$)

		Studie 809-103		Studie 809-104		Samlet (studie 809-103 og studie 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg hver 12. t/IVA 250 mg hver 12. t (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg hver 12. t/IVA 250 mg hver 12. t (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg hver 12. t/IVA 250 mg hver 12. t (n = 369)
Absolut ændring i CFQ-R- score i respirato risk domæne ved uge 24 (point)	Behandlings- forskkel	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Ændringen inden for gruppen	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)
Andel patienter med ≥5 % relativ ændring i ppFEV₁ ved uge 24	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Odds ratio	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Antal lunge- forværringer til og med uge 24	Antal hændelser (hyppighed pr. 48 uger)	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)

*I hvert studie blev der udført en hierarkisk testprocedure inden for hver arm med aktiv behandling for primære og sekundære endepunkter vs. placebo, ved hvert trin var $P \leq 0,0250$ og alle tidligere tests, som også opfyldte dette signifikansniveau, påkrævet for statistisk signifikans.

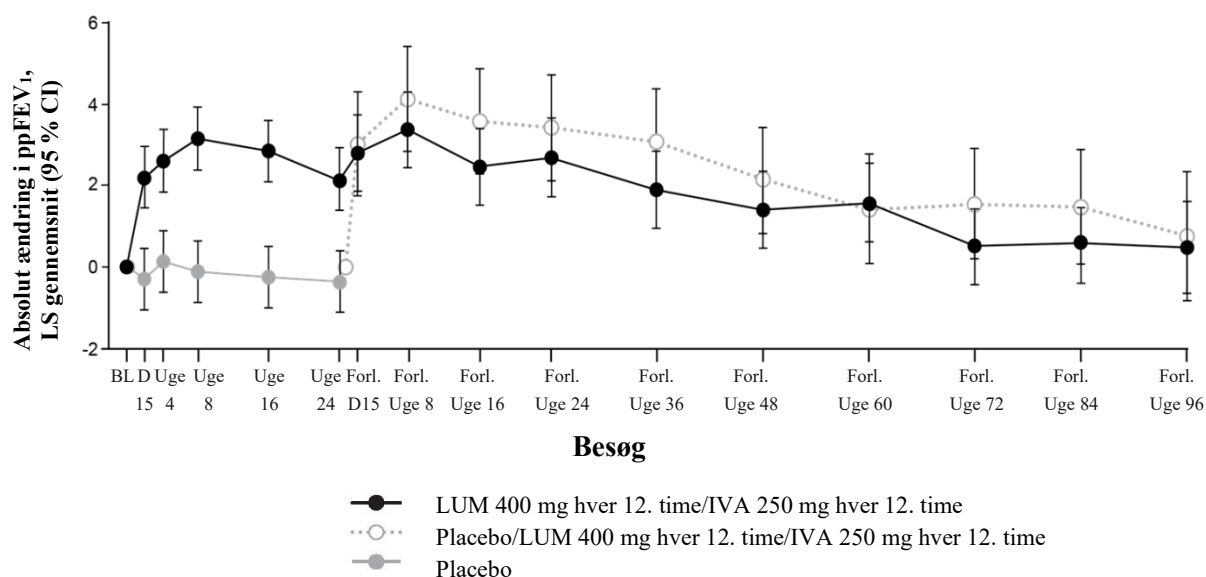
†Indikerer bekræftet statistisk signifikans i den hierarkiske testprocedure.

Ved uge 24 var andelen af patienter, som var fri for lungeforværringer, signifikant højere for patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor, sammenlignet med placebo. I den samlede analyse var forholdet mellem hyppigheden (rate ratio) af forværringer til og med uge 24 hos personer i behandling med lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time, n = 369) 0,61 ($P < 0,0001$), hvilket udgør en reduktion på 39 % i forhold til placebo. Hyppigheden af hændelser pr. år, annualiseret til 48 uge, var 0,70 i gruppen med lumacaftor/ivacaftor og 1,14 i placebogruppen. Behandlingen med lumacaftor/ivacaftor reducerede risikoen for hospitalskrævende forværringer betydeligt versus placebo med 61 % (rate ratio = 0,39, $P < 0,0001$, hyppigheden af hændelser pr. 48 uger 0,17 for lumacaftor/ivacaftor og 0,45 for placebo) og reducerede forværringer, der krævede behandling med intravenøst antibiotika med 56 % (rate ratio = 0,44, $P < 0,0001$, hyppigheden af hændelser pr. 48 uger 0,25 for lumacaftor/ivacaftor og 0,58 for placebo). Disse resultater blev ikke anset for at være statistisk signifikante inden for rammerne af testhierarkiet for de enkelte studier.

Studie 809-105 var et fase III multicenter-rollover forlængelsesstudie med parallelle grupper hos patienter med CF, der omfattede patienter i alderen 12 år og ældre fra studie 809-103 og studie 809-104. Dette forlængelsesstudie var udformet til at evaluere sikkerheden og virkningen af langvarig behandling med lumacaftor/ivacaftor. Ud af de 1108 patienter, der fik en af behandlingerne i studie 809-103 eller studie 809-104, blev 1029 (93 %) doseret og fik aktiv behandling (lumacaftor 600 mg en gang dagligt/ivacaftor 250 mg hver 12. time eller lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time) i studie 809-105 i op til yderligere 96 uger (dvs. op til i alt 120 uger). Den primære virkningsanalyse for dette forlængelsesstudie inkluderede data op til uge 72 fra studie 809-105 med en følsomhedsanalyse, der inkluderede data op til uge 96 fra studie 809-105.

Patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor i studie 809-103 eller studie 809-104 viste en virkning, der blev opretholdt i forhold til baseline efter yderligere 96 uger gennem hele studie 809-105. For patienter, som overgik fra placebo til aktiv behandling, blev der observeret ændringer som dem, der blev observeret hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor i studie 809-103 eller studie 809-104 (se tabel 6). Resultater fra studie 809-105 er vist i figur 1 og tabel 7.

Figur 1. Absolut ændring fra baseline i procent forventet FEV₁ ved hvert besøg†



† Fra studie 809-103, 809-104 og 809-105.

Tabel 7: Langtidsvirkning af lumacaftor/ivacaftor i studie 809-105*

	Placebo, overgik til lumacaftor 400 mg hver 12. time/ ivacaftor 250 mg hver 12. time (n = 176)**			lumacaftor 400 mg hver 12. time/ ivacaftor 250 mg hver 12. time (n = 369)†		
Baseline og endepunkt	Gennemsnit (SD)	LS (<i>least squares</i>) gennemsnit (95 % CI)	P- værdi	Gennemsnit (SD)	LS (<i>least squares</i>) gennemsnit (95 % CI)	P- værdi
Baseline ppFEV ₁ ‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolut ændring fra baseline ppFEV₁ (procentpoint)						
Forlængelsesuge 72		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,280 6
Forlængelsesuge 96		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,423 1
Relativ ændring fra baseline ppFEV₁ (%)						
Forlængelsesuge 72		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,107 4
Forlængelsesuge 96		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,237 2
Baseline BMI (kg/m ²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolut ændring fra baseline i BMI (kg/m²)						
Forlængelsesuge 72		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,000 1		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0 001
Forlængelsesuge 96		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,000 1		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0 001
Baseline CFQ-R- score for respiratorisk domæne (point)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolut ændring i CFQ-R-score for respiratorisk domæne (point)						
Forlængelsesuge 72		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0 001
Forlængelsesuge 96		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,001 8

	Placebo, overgik til lumacaftor 400 mg hver 12. time/ ivacaftor 250 mg hver 12. time (n = 176)**			lumacaftor 400 mg hver 12. time/ ivacaftor 250 mg hver 12. time (n = 369)†		
Baseline og endepunkt	Genne msnit (SD)	LS (<i>least squares</i>) gennemsnit (95 % CI)	P- værdi	Gennem snit (SD)	LS (<i>least squares</i>) gennemsnit (95 % CI)	P- værdi
Antal lungeforværringer (hændelser)** † ***						
Antal hændelser pr. patientår (95 % CI) (hyppighed pr. 48 uger)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Antal hændelser, der krævede indlæggelse, pr. patientår (95 % CI) (hyppighed pr. 48 uger)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Antal hændelser, der krævede intravenøse antibiotika, pr. patientår (95 % CI) (hyppighed pr. 48 uger)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*I alt 82 % (421 ud af 516 egnede patienter) gennemførte 72 uger af dette studie. 42 % gennemførte 96 uger. Hovedparten af patienterne udgik af studiet af andre årsager end sikkerhed.

** For patienter, der overgik fra studie 809-103 og 809-104 (gruppen med placebo til lumacaftor/ivacaftor), var den totale eksponering op til 96 uger. Præsentationen af dosisgruppen med lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time er i overensstemmelse med den anbefalede dosering.

*** Hyppigheden af hændelser pr. patientår blev annualiseret til 48 uger.

† For patienter, der overgik fra studie 809-103 og 809-104 (gruppen med lumacaftor/ivacaftor til lumacaftor/ivacaftor), var den totale eksponering op til 120 uger. Præsentationen af dosisgruppen med lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time er i overensstemmelse med den anbefalede dosering.

‡ Baseline for placebo, der overgik til lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time, var baseline for studie 809-105. Baseline for gruppen med lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time var baseline for studie 809-103 og 809-104.

Studie hos patienter med CF, som er heterozygote med hensyn til F508del-mutationen i CFTR-genet

Studie 809-102 var et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase II multicenterstudie af 125 patienter med CF i alderen 18 år og ældre, som havde en ppFEV₁ på 40-90, og som har F508del-mutationen på en allel plus en anden allel med en mutation, som forventes at føre til en manglende CFTR-produktion eller en CFTR, der ikke responderer på ivacaftor *in vitro*.

Patienterne fik enten lumacaftor/ivacaftor (n = 62) eller placebo (n = 63) i tillæg til deres ordinerede CF-behandlinger. Det primære endepunkt var en forbedring i lungefunktionen, bestemt ved den gennemsnitlige absolutte ændring fra baseline ved dag 56 i ppFEV₁. Behandling med lumacaftor/ivacaftor førte ikke til nogen signifikant forbedring i ppFEV₁ i forhold til placebo hos patienter med CF, der var heterozygote med hensyn til F508del-mutationen i CFTR-genet (en behandlingsforskel på 0,60 [P = 0,5978]) og ingen betydelige forbedringer i BMI eller vægt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Studier hos patienter med CF i alderen 6 til under 12 år, som er homozygote med hensyn til F508del-mutationen i CFTR-genet

Studie 809-109 var et 24-ugers, placebokontrolleret, fase III klinisk studie hos 204 patienter med CF i alderen 6 til under 12 år (gennemsnitlig alder 8,8 år). Studie 809-109 evaluerede personer med et lungeclearanceindeks ($LCI_{2,5}$) $\geq 7,5$ ved det indledende screeningsbesøg (gennemsnit $LCI_{2,5}$ 10,28 ved baseline [interval: 6,55 til 16,38]) og $ppFEV_1 \geq 70$ ved screening (gennemsnit $ppFEV_1$ 89,8 ved baseline [interval: 48,6 til 119,6]). Patienterne fik enten lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time (n = 103) eller placebo (n = 101) i tillæg til deres ordinerede behandlinger mod CF. Patienter, der havde 2 eller flere unormale leverfunktionsprøver (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 gange ULN) eller ALAT eller ASAT > 5 gange ULN eller totalt bilirubin > 2 gange ULN, blev ekskluderet.

Det primære endepunkt for virkning var en absolut ændring fra baseline i $LCI_{2,5}$ til og med uge 24. Vigtigste sekundære endepunkter inkluderede gennemsnitlig absolut ændring fra baseline i chloridindholdet i sved ved dag 15 og uge 4 og ved uge 24 (se Farmakodynamisk virkning), absolut ændring fra baseline i BMI ved uge 24, absolut ændring fra baseline i CFQ-R-score i respiratorisk domæn til og med uge 24. Disse resultater vises i tabel 8 nedenfor:

Tabel 8: Oversigt over primære og vigtigste sekundære udfald i studie 809-109

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg hver 12. t (n = 103)
Primært endepunkt			
Absolut ændring i lungeclearanceindeks ($LCI_{2,5}$) fra baseline til og med uge 24	Behandlingsforskel	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Ændring inden for gruppen	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Vigtigste sekundære endepunkter*			
Absolut ændring i BMI ved uge 24 (kg/m^2)	Behandlingsforskel	–	0,11 (P = 0,2522)
	Ændring inden for gruppen	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Absolut ændring i CFQ-R-score i respiratorisk domæne til og med uge 24 (point)	Behandlingsforskel	–	2,5 (P = 0,0628)
	Ændring inden for gruppen	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Studiet inkluderede de vigtigste sekundære og andre sekundære endepunkter.

Procent forventet FEV_1 blev også evalueret som et klinisk meningsfyldt andet sekundært endepunkt. Hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor var behandlingsforskellen for absolut ændring i $ppFEV_1$ fra baseline til og med uge 24 2,4 (P = 0,0182).

Patienter med CF i alderen 6 år og ældre fra studie 809-011 og studie 809-109 blev inkluderet i et fase 3, multicenter rollover-forlængelsesstudie (studie 809-110). Dette forlængelsesstudie var designet til at evaluere sikkerhed og virkning af langvarig behandling med lumacaftor/ivacaftor. Ud af de 262 patienter, der fik behandling i studie 809-011 eller studie 809-109, blev 239 (91 %) doseret og fik aktiv behandling (patienter i alderen 6 til under 12 år fik lumacaftor 200 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time, og patienter ≥ 12 år fik lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time) i forlængelsesstudiet i op til yderligere 96 uger (dvs. op til i alt 120 uger) (se pkt. 4.8). Sekundære virkningsresultater og hyppigheden af hændelser med lungeforværringer pr. patientår er vist i tabel 9.

Tabel 9: Langvarig virkning af lumacaftor/ivacaftor i studie 809-110

	Overgang fra placebo til lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
Baseline og endepunkt	Gennemsnit (SD)	LS gennemsnit (95 % CI)	Gennemsnit (SD)	LS gennemsnit (95 % CI)
	n = 101		n = 128	
Baseline LCI _{2.5} ‡**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Absolut ændring fra baseline i LCI _{2.5}				
Forlængelsesuge 96		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Baseline BMI (kg/m ²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Absolut ændring fra baseline i BMI (kg/m ²)				
Forlængelsesuge 96		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Baseline CFQ-R‡ Respiratorisk domænescore (point)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Absolut ændring i CFQ-R respiratorisk domænescore (point)				
Forlængelsesuge 96		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Antal lungeforværringer (hændelser) (studie 809-109 FAS og ROS)†				
Antal hændelser pr. patientår (95 % CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Personer behandlet med placebo i studie 809-109 (n=96), som overgik til aktiv LUM/IVA-behandling i forlængelsesstudiet (P-L/I). Personer behandlet med LUM/IVA i et af de to udgangsstudier [studie 809-011 (n=49) eller studie 809-109 (n=94)], som fortsatte aktiv LUM/IVA-behandling i forlængelsen (L/I-L/I).

‡Baseline for begge grupper (P-L/I og L/I-L/I) var studie 809-011 og studie 809-109 (udgangsstudiet), baseline og tilhørende n henviser til analysesættet i udgangsstudiet.

**LCI-delstudiet inkluderede 117 personer i L/I-L/I-gruppen og 96 personer i P-L/I-gruppen.

†FAS = fuldstændigt analysesæt (n=103) omfatter personer, der fik L/I i studie 809-109 og i studie 809-110, vurderet i løbet af den kumulative studieperiode for L/I. ROS = rollover-sæt (n=96) inkluderer personer, der fik placebo i studie 809-109 og L/I i studie 809-110, vurderet over den aktuelle studieperiode for studie 809-110.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Orkambi i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Eksponeringen (AUC) for lumacaftor er ca. 2 gange større hos raske, voksne frivillige sammenlignet med eksponeringen hos patienter med CF. Eksponeringen for ivacaftor er tilsvarende for raske, voksne frivillige og patienter med CF. Efter dosering to gange dagligt blev *steady-state*-plasmakoncentrationerne af lumacaftor og ivacaftor hos raske personer normalt opnået efter ca.

7 dages behandling med et akkumuleringsforhold på ca. 1,9 for lumacaftor. *Steady-state*-eksponeringen for ivacaftor er lavere end eksponeringen ved dag 1 på grund af CYP3A-induktionsvirkningen af lumacaftor (se pkt. 4.5).

Efter oral administration af lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time efter indtagelse af mad var *steady-state*-gennemsnittet ($\pm$ SD) for AUC_{0-12t} og C_{max} hhv. 198 (64,8) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ og 25,0 (7,96) $\mu\text{g}/\text{ml}$ for lumacaftor og 3,66 (2,25) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ og 0,602 (0,304) $\mu\text{g}/\text{ml}$ for ivacaftor. Efter oral administration af ivacaftor alene som 150 mg hver 12. time efter indtagelse af mad var *steady-state*-gennemsnittet ($\pm$ SD) for AUC_{0-12t} og C_{max} hhv. 9,08 (3,20) $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ og 1,12 (0,319) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Absorption

Efter flere orale dosisadministrationer af lumacaftor øgedes eksponeringen af lumacaftor generelt proportionelt med dosen i intervallet fra 50 mg til 1000 mg hver 24. time. Eksponeringen for lumacaftor var ca. 2,0 gange forhøjet, når det blev givet sammen med fedtholdig mad, sammenlignet med fastende tilstande. Median (interval) T_{max} for lumacaftor er ca. 4,0 timer (2,0; 9,0) efter indtagelse af mad.

Efter flere orale dosisadministrationer af ivacaftor i kombination med lumacaftor øgedes eksponeringen af ivacaftor generelt med dosis fra 150 mg hver 12. time til 250 mg hver 12. time. Eksponeringen for ivacaftor, når det blev givet i kombination med lumacaftor, blev ca. forøget 3 gange, når det blev givet sammen med fedtholdig mad til raske frivillige. Derfor skal lumacaftor/ivacaftor administreres sammen med fedtholdig mad. Median (interval) T_{max} for ivacaftor er ca. 4,0 timer (2,0; 6,0) efter indtagelse af mad.

Fordeling

Lumacaftor er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner, primært til albumin. Efter oral administration af 400 mg hver 12. time hos patienter med CF efter indtagelse af mad blev de typiske tilsyneladende fordelingsvoluminer for de centrale og perifere compartments [variationskoefficient som procent (CV)] estimeret til at være hhv. 23,5 l (48,7 %) og 33,3 l (30,5 %).

Ivacaftor er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner, primært til alfa 1-syre-glykoprotein og albumin. Efter oral administration af ivacaftor 250 mg hver 12. time i kombination med lumacaftor blev de typiske tilsyneladende fordelingsvoluminer for de centrale og perifere compartments (CV) estimeret til at være hhv. 95,0 l (53,9 %) og 201 l (26,6 %).

In vitro-studier indikerer, at lumacaftor er et substrat for brystcancerresistensprotein (BCRP).

Biotransformation

Lumacaftor metaboliseres ikke i udtalt grad hos mennesker, og størstedelen af lumacaftor udskilles uændret i fæces. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer, at lumacaftor primært metaboliseres via oxidation og glukuronidation.

Ivacaftor metaboliseres i udtalt grad hos mennesker. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer, at ivacaftor primært metaboliseres af CYP3A. M1 og M6 er de to væsentligste metabolitter af ivacaftor hos mennesker. M1 har ca. en sjettedel af ivacaftors styrke og anses for at være farmakologisk aktivt. M6 har under 1/50 af ivacaftors styrke og anses ikke for at være farmakologisk aktivt.

Elimination

Efter oral administration af lumacaftor udskilles størstedelen af lumacaftor (51 %) uændret i fæces. Der var en ubetydelig udskillelse af lumacaftor som uændret lægemiddel i urinen. Den tilsyneladende terminale halveringstid er ca. 26 timer. Den typiske tilsyneladende clearance, CL/F (CV), for lumacaftor blev estimeret til at være 2,38 l/t (29,4 %) for patienter med CF.

Efter oral administration af ivacaftor alene elimineres størstedelen af ivacaftor (87,8 %) i fæces efter metabolisk konvertering. Der var en ubetydelig udskillelse af ivacaftor i urinen som uændret stof. Hos raske personer er halveringstiden for ivacaftor, når det gives sammen med lumacaftor, ca. 9 timer. Den typiske CL/F (CV) for ivacaftor, når det blev givet i kombination med lumacaftor, blev estimeret til at være 25,1 l/t (40,5 %) for patienter med CF.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Efter flere doser af lumacaftor/ivacaftor i 10 dage havde personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) højere eksponeringer (AUC_{0-12t} med 50 % og C_{max} med ca. 30 %), sammenlignet med raske personer med demografisk match. En let nedsat leverfunktions (Child-Pugh klasse A, score 5 til 6) påvirkning af lumacaftors farmakokinetik, når det gives i kombination med ivacaftor, er ikke undersøgt, men forhøjelsen i eksponeringen forventes at være under 50 %.

Der er ikke foretaget studier af patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15), men eksponeringen forventes at være højere end for patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med lumacaftor/ivacaftor hos patienter med nedsat nyrefunktion. I et farmakokinetisk studie hos mennesker med lumacaftor alene var der minimal elimination af ivacaftor og dets metabolitter i urinen (kun 8,6 % af den totale radioaktivitet blev genfundet i urinen, med 0,18 % som uændret udgangsstof). I et farmakokinetisk studie hos mennesker med ivacaftor alene var der minimal elimination af ivacaftor og dets metabolitter i urinen (kun 6,6 % af den totale radioaktivitet blev genfundet i urinen). En populationsfarmakokinetisk analyse af clearance over for kreatininclearance viser ingen tendens for personer med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Ældre

Lumacaftor/ivacaftors sikkerhed og virkning hos patienter i alderen 65 år og ældre er ikke evalueret.

Køn

Kønnets indvirkning på lumacaftors farmakokinetik blev evalueret ved hjælp af en populationsfarmakokinetisk analyse af data fra kliniske studier med lumacaftor givet i kombination med ivacaftor. Resultaterne indikerer ingen klinisk relevant forskel i farmakokinetiske parametre for lumacaftor eller ivacaftor mellem mænd og kvinder. Ingen dosisjustering er nødvendig baseret på køn.

Pædiatrisk population

Eksponeringerne er sammenlignelige mellem voksne og den pædiatriske population baseret på populationsanalyser (farmakokinetiske) som vist i tabel 10:

Tabel 10: Gennemsnitlig (SD) eksponering for lumacaftor og ivacaftor pr. aldersgruppe

Aldersgruppe	Dosis	Gennemsnitlig lumacaftor (SD) AUC_{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$)	Gennemsnitlig ivacaftor (SD) AUC_{ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$)
Patienter i alderen 6 til <12 år	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patienter i alderen 12 til <18 år	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time	241 (61,4)	3,90 (1,56)

Aldersgruppe	Dosis	Gennemsnitlig lumacaftor (SD) AUC _{ss} (µg·t/ml)	Gennemsnitlig ivacaftor (SD) AUC _{ss} (µg·t/ml)
Patienter i alderen 18 år og ældre	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time	198 (64,8)	3,66 (2,25)

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Lumacaftor

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der er ikke udført specifikke studier for at evaluere det fototoksiske potentiale af lumacaftor, men evaluering af tilgængelige non-kliniske og kliniske data tyder ikke på et fototoksisk potentiale.

Ivacaftor

I studier med gentagne doser blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad (> 25, > 45 og > 35 gange for hhv. mus, rotter og hunde), når det administreres som Orkambi. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans. Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Sikkerhedsfarmakologi

Ivacaftor udløste en koncentrationsafhængig hæmmende virkning på hERG (humant ether-à-go-go-relateret gen) tilbageløbsstrøm med en IC₁₅ på 5,5 µM, sammenlignet med C_{max} (1,5 µM) for ivacaftor ved den terapeutiske dosis for lumacaftor/ivacaftor. Der blev imidlertid ikke observeret nogen ivacaftor-induceret QT-forlængelse i et telemetristudie med hunde ved enkeltdoser op til 60 mg/kg eller i EKG-målinger fra studier med gentagne doser på op til 1 års varighed ved et dosisniveau på 60 mg/kg/dag hos hunde (C_{max} efter 365 dage = 36,2 til 47,6 µM). Ivacaftor udløste en dosisrelateret, men forbigående forhøjelse i blodtryksparametre hos hunde ved orale enkeltdoser op til 60 mg/kg (se pkt. 5.1).

Drægtighed og fertilitet

Ivacaftor var ikke teratogent ved oral dosering til drægtige rotter og kaniner i løbet af organogenesestadiet af føtal udvikling ved doser, der var ca. hhv. 7 gange (ivacaftor- og metaboliteksposering) og 46 gange eksponeringen for ivacaftor hos mennesker ved den terapeutiske dosis af lumacaftor/ivacaftor. Ved doser, der var toksiske for moderdyret hos rotter, forårsagede ivacaftor reduktioner i føtal legemsvægt, en stigning i forekomsten af variationer i cervikale ribben, hypoplastiske ribben og takkede ribben og sternale uregelmæssigheder, herunder fusioner. Betydningen af disse fund for mennesker er ukendt.

Ivacaftor reducerede indekssværdier for fertilitet og reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved 200 mg/kg/dag (hvilket giver eksponeringer på ca. hhv. 11 og 7 gange eksponeringerne opnået med den maksimalt anbefalede humane dosis af ivacaftorkomponenten af Orkambi, baseret på summen af AUC'er for ivacaftor og dets metabolitter ekstrapoleret fra eksponeringer ved dag 90 ved 150 mg/kg/dag i 6-måneders toksicitetsstudiet med gentagne doser og eksponering på gestationsdag 17 i pilotstudiet af embryoføtal udvikling for denne dyreart), når hunnerne blev doseret før og i løbet af den tidlige drægtighedsperiode. Der blev ikke observeret nogen virkning på indekssværdier for fertilitet og reproduktionsevne hos hanner og hunner ved ≤ 100 mg/kg/dag (hvilket giver eksponeringer på hhv. ca. 8 og 5 gange eksponeringerne opnået med den maksimalt anbefalede humane dosis af ivacaftorkomponenten af Orkambi, baseret på summen af AUC'er for ivacaftor og dets metabolitter ekstrapoleret fra eksponeringer ved dag 90 ved 100 mg/kg/dag i 6-måneders toksicitetsstudiet med

gentagne doser og eksponering på gestationsdag 17 i studiet af embryoføtal udvikling for denne dyreart). Der blev observeret placentaoverførsel af ivacaftor hos drægtige rotter og kaniner.

Peri- og postnatal udvikling

Ivacaftor forårsagede ikke udviklingsdefekter i afkommet fra drægtige rotter, der blev doseret oralt fra drægtighed til fødsel og afvænning ved 100 mg/kg/dag (hvilket gav eksponeringer, der var ca. 4 gange højere end dem, der opnås med den højeste anbefalede humane dosis af ivacaftor-bestanddelen af Orkambi baseret på de sammenlagte AUC'er for ivacaftor og dets metabolitter). Doser over 100 mg/kg/dag førte til overlevelsesh- og laktationsindekssværdier, der var hhv. 92 % og 98 % af kontrolsværdierne, samt reduktioner i afkommets kropsvægt.

Unge dyr

Katarakt blev observeret hos unge rotter doseret med ivacaftor ved 0,32 gange den maksimalt anbefalede humane dosis, baseret på systemisk eksponering for ivacaftor og dets metabolitter, når det blev administreret sammen med lumacaftor som Orkambi. Der blev ikke observeret katarakt hos fostre fra hunrotter behandlet i løbet af organogenesestadiet af fosterudvikling, hos rotteafkom eksponeret i en vis grad via mælkeindtagelsen før afvænning eller i toksicitetsstudier med gentagne doser med ivacaftor. Den mulige relevans af disse fund for mennesker er ukendt.

Lumacaftor og ivacaftor

Toksicitetsstudier med gentagne doser, der omfattede administration af lumacaftor sammen med ivacaftor, viste ingen speciel risiko for mennesker med hensyn til muligheden for additive og/eller synergistiske toksiciteter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Croscarmellosenatrium
Hydroxymethylacetatsuccinat
Povidon (K30)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Overtræk

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol (3350)
Talcum
Carmin (E120)
Brilliant blue FCF aluminium lake (E133)
Indigocarmin aluminium lake (E132)

Prægeblæk

Shellac
Jernoxid, sort (E172)
Propylenglycol
Ammoniakopløsning, koncentreret

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Orkambi 100 mg/125 mg filmovertrukne tabletter

3 år

Orkambi 200 mg/125 mg filmovertrukne tabletter

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blister bestående af PolyChlorTriFluorEthylen (PCTFE)/PolyVinylChlorid (PVC) med et aluminiumsfolielag med papir på bagsiden.

Orkambin 100 mg/125 mg filmovertrukne tabletter

Pakning indeholdende 112 (4 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter.

Orkambin 200 mg/125 mg filmovertrukne tabletter

Multipakninger indeholdende 112 (4 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1059/001

EU/1/15/1059/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2015

Dato for seneste fornyelse: 18. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orkambi 75 mg/94 mg granulat i brev

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i brev

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i brev

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Orkambi 75 mg/94 mg granulat i brev

Hvert brev indeholder 75 mg lumacaftor og 94 mg ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i brev

Hvert brev indeholder 100 mg lumacaftor og 125 mg ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i brev

Hvert brev indeholder 150 mg lumacaftor og 188 mg ivacaftor.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat

Hvidt til off-white granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Orkambi granulat er indiceret til behandling af cystisk fibrose (CF) hos patienter i alderen 1 år og ældre, som er homozygot med hensyn til *F508del*-mutationen i genet for cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (*CFTR*) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Orkambi bør kun ordineres af læger med erfaring i behandling af CF. Hvis patientens genotype er ukendt, skal der udføres en akkurat og valideret genotype-metode, så tilstedeværelsen af *F508del*-mutationen i begge alleler af *CFTR*-genet bekræftes.

Dosering

Tabel 1: Doseringsanbefalinger hos patienter i alderen 1 år og ældre

Alder	Vægt	Styrke	Dosis (hver 12. time)	
			Morgen	Aften
1 til <2 år	7 kg til <9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 brev	1 brev
	9 kg til <14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 brev	1 brev
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 brev	1 brev
2 til 5 år	<14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg	1 brev	1 brev
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg	1 brev	1 brev
6 år og derover	Se produktresuméet for Orkambi tabletter for flere oplysninger			

Patienterne kan begynde på behandlingen på en vilkårlig ugedag. Dette lægemiddel skal tages sammen med fedtholdig mad. Et fedtholdigt måltid eller en snack skal indtages umiddelbart før eller umiddelbart efter dosering (se pkt. 5.2).

Glemte dosis

Hvis der er gået under 6 timer siden den glemte dosis, skal den planlagte dosis tages sammen med fedtholdig mad. Hvis der er gået over 6 timer, skal patienten instrueres i at vente til den næste planlagte dosis. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Samtidig anvendelse af CYP3A-hæmmere

Ingen dosisjustering er nødvendig, når behandling med CYP3A-hæmmere påbegyndes hos patienter, der aktuelt tager Orkambi. Når behandlingen påbegyndes hos patienter, der tager potente CYP3A-hæmmere, skal dosis imidlertid reduceres til ét brev hver anden dag i den første behandlingsuge for at muliggøre lumacaftors induktionsvirkning ved *steady-state*. Efter denne periode skal der fortsættes med den anbefalede daglige dosis (se tabel 2).

Tabel 2: Behandlingsinitiering hos patienter, der tager potente CYP3A-hæmmere

Alder	Vægt	Styrke	Uge 1 af behandlingen	Fra og med uge 2
1 til <2 år	7 kg til <9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 brev hver anden dag, dvs. Dag 1,3,5,7.	Fra dag 8 og derefter bør doseringen være den anbefalede daglige dosis
	9 kg til <14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg		
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg		
2 til 5 år	<14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg		
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg		
6 år og derover	Se produktresuméet for Orkambi tabletter for yderligere oplysninger			

Hvis behandlingen afbrydes i over en uge og dernæst genoptages, mens der tages potente CYP3A-hæmmere, skal dosis reduceres til ét brev hver anden dag i den første uge, hvor behandlingen genoptages (se tabel 2). Efter denne periode skal der fortsættes med den anbefalede daglige dosis (se pkt. 4.5).

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der rådes til forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance under eller lig med 30 ml/min) eller med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A). For patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) anbefales en dosisreduktion.

Der er ingen erfaring med anvendelsen af lægemidlet til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C), men eksponeringen forventes at være højere end hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Derfor bør Orkambi anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat leverfunktion efter en afvejning af risici og fordele ved behandlingen med en reduceret dosis (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

For dosisjusteringer for patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, se tabel 3.

Tabel 3: Anbefalinger for dosisjusteringer for patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion

Alder	Vægt	Styrke	Moderat (Child-Pugh-klasse B)		Svært (Child-Pugh-klasse C)	
			Morgen	Aften	Morgen	Aften
1 til <2 år	7 kg til <9 kg	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg	1 brev med oralt granulat pr. dag	1 brev med oralt granulat hver anden dag	1 brev med oralt granulat pr. dag eller mindre hyppigt*	Ingen dosis
	9 kg til <14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg				
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg				
2 til 5 år	<14 kg	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg				
	≥14 kg	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg				

* Doseringsintervallet bør modificeres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet.

Pædiatrisk population

Orkambis sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 1 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

Hvert brev er beregnet til en enkelt anvendelse.

Hele brevets indhold skal blandes med en teskefuld (5 ml) ”alderssvarende” mosede fødevarer eller væske, og hele blandingen skal indtages. Eksempler på mosede fødevarer eller væsker er purerede frugter eller grøntsager, yoghurt med smag, æblemos, vand, mælk, modermælk, modermælkserstatning eller juice. Maden eller væsken skal have stuetemperatur eller derunder. Det er påvist, at præparatet efter opblandingen er stabilt i en time, og det skal derfor indtages i løbet af denne periode.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med CF, som er heterozygot med hensyn til *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet

Lumacaftor/ivacaftor er ikke effektivt til patienter med CF, som har *F508del*-mutationen i en allel plus en anden allel med en mutation, som forventes at føre til manglende CFTR-produktion, eller som ikke responderer på ivacaftor *in vitro* (se pkt. 5.1).

Patienter med CF, som har en gating (klasse III)-mutation i *CFTR*-genet

Lumacaftor/ivacaftor er ikke blevet undersøgt hos patienter med CF, som har en gating (klasse III)-mutation i *CFTR*-genet på en allel med eller uden *F508del*-mutationen på den anden allel. Da eksponeringen for ivacaftor er meget signifikant reduceret, når der doseres i kombination med lumacaftor, bør lumacaftor/ivacaftor ikke anvendes til disse patienter.

Respiratoriske bivirkninger

Respiratoriske bivirkninger (f.eks. brystgener, dyspnø, bronkospasme og unormal respiration) var mere almindelige i den indledende fase af behandlingen med lumacaftor/ivacaftor. Alvorlige respiratoriske hændelser blev hyppigere observeret hos patienter med procent forventet forceret eksspiratorisk volumen i 1 sekund (ppFEV₁) < 40 og kan føre til seponering af lægemidlet. Klinisk erfaring hos patienter med ppFEV₁ < 40 er begrænset, og der anbefales yderligere overvågning af disse patienter i løbet af den indledende fase af behandlingen (se pkt. 4.8). Der er også blevet observeret en forbigående reduktion i FEV₁ hos nogle patienter, efter behandlingen med lumacaftor/ivacaftor blev iværksat. Der er ingen erfaring med iværksættelse af behandling med lumacaftor/ivacaftor til patienter med lungeforværringer, og det anbefales ikke at iværksætte behandling hos patienter med lungeforværringer.

Virkning på blodtrykket

Der er blevet observeret forhøjet blodtryk hos nogle patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor. Blodtrykket skal kontrolleres periodisk hos alle patienterne under behandlingen (se pkt. 4.8).

Patienter med fremskreden leversygdom

Unormal leverfunktion, herunder fremskreden leversygdom, kan være til stede hos patienter med CF. Forværring af leverfunktionen hos patienter med fremskreden leversygdom er blevet rapporteret. Dekompensering af leverfunktionen, herunder leversvigt der førte til døden, er blevet rapporteret hos nogle CF-patienter med eksisterende cirrose med portal hypertension, der får lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor bør anvendes med forsigtighed hos patienter med fremskreden leversygdom, og kun hvis det forventes, at fordelene opvejer risici. Hvis lumacaftor/ivacaftor anvendes til disse patienter, skal de overvåges nøje efter behandlingen indledes, og dosis bør reduceres (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Hepatobiliære bivirkninger

Med en hyppighed på almindelig er der blevet rapporteret forhøjede transaminaser hos patienter med CF, der får lumacaftor/ivacaftor. I nogle tilfælde er disse forhøjelser blevet forbundet med samtidige forhøjelser i totalt serum-bilirubin. Transaminaseforhøjelser er blevet observeret hyppigere hos pædiatriske patienter end hos voksne patienter. Blandt de forskellige pædiatriske alderskohorter er der hyppigere blevet observeret forhøjede transaminaser hos patienter i alderen 2 til 5 år end hos patienter i alderen 6 til under 12 år (se pkt. 4.8).

Da der ikke kan udelukkes en forbindelse med leverskade, anbefales det at vurdere leverfunksionsprøver (ALAT, ASAT og bilirubin), før behandlingen med lumacaftor/ivacaftor indledes, hver 3. måned i løbet af det første års behandling og derefter årligt. For patienter med tidligere forhøjelser af ALAT, ASAT eller bilirubin bør en hyppigere overvågning overvejes.

I tilfælde af en signifikant forhøjelse af ALAT eller ASAT med eller uden forhøjet bilirubin (enten ALAT eller ASAT > 5 x den øvre normalgrænse [ULN] eller ALAT eller ASAT > 3 x ULN med bilirubin > 2 x ULN og/eller klinisk gulsot) bør doseringen med lumacaftor/ivacaftor seponeres, og laboratorieprøverne skal følges nøje, indtil anomalierne har fortaget sig. Der skal udføres en grundig undersøgelse af eventuelle årsager, og patienterne bør følges nøje for klinisk progression. Efter transaminaseforhøjelserne er vendt tilbage til normalen, bør fordele og risici ved at genoptage doseringen overvejes (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Depression

Der er rapporteret depression (herunder selvmordstanker og selvmordsforsøg) hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor, som sædvanligvis forekom inden for 3 måneder fra behandlingsstart, og hos patienter med psykiske forstyrrelser i anamnesen. I nogle tilfælde blev der rapporteret symptomforbedring efter dosisreduktion eller behandlingsseponering. Patienter (og plejere) skal gøres opmærksomme på, at de skal overvåge for nedtrykhed, selvmordstanker eller usædvanlige ændringer i adfærd og straks søge lægehjælp, hvis disse symptomer opstår.

Interaktioner med lægemidler

Substrater for CYP3A

Lumacaftor er en potent inducer af CYP3A. Administration sammen med følsomme CYP3A-substrater eller CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Der bør ikke stoles på hormonel kontrception, herunder oral, injicerbar, transdermal og implanterbar kontrception, som en sikker kontrceptionsmetode ved administration sammen med Orkambi (se pkt. 4.5).

Potente CYP3A-inducere

Ivacaftor er et substrat for CYP3A4 og CYP3A5. Derfor anbefales administration sammen med potente CYP3A-inducere (f.eks. rifampicin, prikbladet perikon [*Hypericum perforatum*]) ikke (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Der rådes til forsigtighed, når lumacaftor/ivacaftor anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Katarakt

Der er blevet rapporteret tilfælde af ikke medfødte linseuklarheder uden påvirkning af synet hos pædiatriske patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor og i monoterapi med ivacaftor. Selvom andre risikofaktorer var til stede i nogle tilfælde (såsom brug af kortikosteroider og eksponering for stråling), kan en mulig risiko, som kan tilskrives ivacaftor, ikke udelukkes (se pkt. 5.3). Baseline og opfølgende oftalmologiske undersøgelser anbefales hos pædiatriske patienter, der påbegynder behandling med lumacaftor/ivacaftor.

Patienter efter organtransplantation

Lumacaftor/ivacaftor er ikke blevet undersøgt hos patienter med CF, som har gennemgået organtransplantation. Derfor bør lægemidlet ikke anvendes til transplanterede patienter. Se pkt. 4.5 for interaktioner med immunosupprimerende midler.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Baseret på eksponering og angivne doser anses interaktionsprofilen for at være den samme for alle styrker og lægemiddelformer.

Lumacaftor er en potent inducer af CYP3A, og ivacaftor er en svag hæmmer af CYP3A, når de gives som monoterapi. Der er mulighed for, at andre lægemidler påvirker lumacaftor/ivacaftor, når de administreres samtidigt, samt for at lumacaftor/ivacaftor også påvirker andre lægemidler.

Mulighed for, at andre lægemidler påvirker lumacaftor/ivacaftor

Hæmmere af CYP3A

Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med itraconazol, en potent CYP3A-hæmmer, påvirkede ikke eksponeringen for lumacaftor, men det øgede eksponeringen for ivacaftor 4,3 gange. På grund af lumacaftors induktionsvirkning på CYP3A ved *steady-state* forventes nettoeksponeringen for ivacaftor ved administration sammen med en CYP3A-hæmmer ikke at overskride eksponeringen ved administration uden lumacaftor ved en dosis på 150 mg hver 12. time, den godkendte dosis for monoterapi med ivacaftor.

Ingen dosisjustering er nødvendig, når behandling med CYP3A-hæmmere påbegyndes hos patienter, der aktuelt tager lumacaftor/ivacaftor. Når lumacaftor/ivacaftor påbegyndes hos patienter, der tager potente CYP3A-hæmmere, bør dosis imidlertid justeres (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ingen dosisjustering er nødvendig ved anvendelse sammen med moderate eller svage CYP3A-hæmmere.

Inducere af CYP3A

Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med rifampicin, en potent CYP3A-hæmmer, havde en minimal virkning på eksponeringen for lumacaftor, men det reducerede eksponeringen for ivacaftor (AUC) med 57 %. Derfor anbefales administration af lumacaftor/ivacaftor ikke sammen med potente CYP3A-inducere (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ingen dosisjustering er nødvendig ved anvendelse sammen med moderate eller svage CYP3A-inducere.

Mulighed for, at lumacaftor/ivacaftor påvirker andre lægemidler

CYP3A4-substrater

Lumacaftor er en potent inducer af CYP3A. Ivacaftor er en svag hæmmer af CYP3A, når det gives som monoterapi. Nettovirkningen ved behandling med lumacaftor/ivacaftor forventes at være en potent CYP3A-induktion. Derfor kan anvendelse af lumacaftor/ivacaftor sammen med CYP3A-substrater nedsætte eksponeringen for disse substrater (se pkt. 4.4).

P-gp-substrater

In vitro-studier indikerede, at lumacaftor har potentialet til både at hæmme og inducere P-gp. Desuden viste et klinisk studie med ivacaftor som monoterapi, at det er en svag hæmmer af P-gp. Derfor kan anvendelse af lumacaftor/ivacaftor sammen med P-gp-substrater (f.eks. digoxin) ændre eksponeringen for disse substrater.

CYP2B6- og CYP2C-substrater

Interaktion med CYP2B6- og CYP2C-substrater er ikke undersøgt *in vivo*. *In vitro*-studier tyder på, at lumacaftor har potentialet til at inducere CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Hæmning af CYP2C8 og CYP2C9 er imidlertid også blevet observeret *in vitro*. Desuden tyder *in vitro*-studier på, at ivacaftor kan hæmme CYP2C9. Derfor kan samtidig anvendelse af lumacaftor/ivacaftor ændre (dvs. enten øge eller reducere) eksponeringen for CYP2C8- og CYP2C9-substrater, reducere eksponeringen for CYP2C19-substrater og væsentligt reducere eksponeringen for CYP2B6-substrater.

Mulighed for, at lumacaftor/ivacaftor påvirker transportere

In vitro-eksperimenter viser, at lumacaftor er et substrat for brystcancerresistensprotein (BCRP). Administration af Orkambi sammen med lægemidler, der hæmmer BCRP, kan øge plasmakoncentrationen af lumacaftor. Lumacaftor hæmmer den organiske aniontransporter (OAT) 1 og 3. Lumacaftor og ivacaftor er hæmmere af BCRP. Administration af Orkambi sammen med lægemidler, der er substrater for OAT1/3- og BCRP-transport kan øge plasmakoncentrationerne af sådanne lægemidler. Lumacaftor og ivacaftor er ikke hæmmere af OATP1B1, OATP1B3 og organisk kationtransporter (OCT) 1 and 2. Ivacaftor er ikke en hæmmer af OAT1 og OAT3.

Klarlagte og andre potentielt signifikante interaktioner

Tabel 4 viser klarlagte eller forventede virkninger af lumacaftor/ivacaftor på andre lægemidler eller virkningen af andre lægemidler på lumacaftor/ivacaftor. Informationerne i tabel 4 stammer primært fra *in vitro*-studier. Anbefalingerne under "Klinisk kommentar" i tabel 4 er baseret på interaktionsstudier, klinisk relevans eller forventede interaktioner fra eliminationsveje. Interaktioner med størst klinisk relevans er opstillet først.

Tabel 4: Klarlagte og andre potentielt signifikante interaktioner - dosisanbefalinger for anvendelse af lumacaftor/ivacaftor sammen med andre lægemidler

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
Samtidig medicin med størst klinisk relevans		
Antiallergisk medicin:		
montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Da CYP3A/2C8/2C9 induceres af LUM	Ingen dosisjustering anbefales for montelukast. Der bør iværksættes passende klinisk overvågning, som det er hensigtsmæssigt, ved administration sammen med lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for montelukast, hvilket kan nedsætte virkningen.

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
fexofenadin	↔ LUM, IVA	
	↑ eller ↓ fexofenadin På grund af den mulige induktion eller hæmning af P-gp	En dosisjustering af fexofenadin kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan ændre eksponeringen for fexofenadin.
Antibiotika:		
clarithromycin, telithromycin	↔ LUM ↑ IVA Da CYP3A hæmmes af clarithromycin, telithromycin	Ingen dosisjustering af lumacaftor/ivacaftor anbefales, når clarithromycin eller telithromycin påbegyndes hos patienter, der aktuelt tager lumacaftor/ivacaftor.
	↓ clarithromycin, telithromycin Da CYP3A induceres af LUM	Dosis af lumacaftor/ivacaftor bør reduceres til en tablet dagligt i løbet af den første uges behandling, når lumacaftor/ivacaftor påbegyndes hos patienter, der aktuelt tager clarithromycin eller telithromycin. Alternativer til disse antibiotika bør overvejes, såsom azithromycin. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for clarithromycin og telithromycin, hvilket kan nedsætte virkningen.
erythromycin	↔ LUM ↑ IVA Da CYP3A hæmmes af erythromycin	Ingen dosisjustering af lumacaftor/ivacaftor anbefales ved administration sammen med erythromycin.
	↓ erythromycin Da CYP3A induceres af LUM	Alternativer til erythromycin bør overvejes, såsom azithromycin. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for erythromycin, hvilket kan nedsætte virkningen.
Antikonvulsiva:		

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
carbamazepin, phenobarbital, phenytoin	↔ LUM ↓ IVA Da CYP3A induceres af disse antikonvulsiva	
	↓ carbamazepin, phenobarbital, phenytoin Da CYP3A induceres af LUM	Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med disse antikonvulsiva anbefales ikke. Eksponeringerne for ivacaftor og antikonvulsiva kan være signifikant nedsat, hvilket kan reducere virkningen af begge aktive stoffer.
Antimykotika:		
itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Da CYP3A hæmmes af disse antimykotika	Ingen dosisjustering af lumacaftor/ivacaftor anbefales, når disse antimykotika påbegyndes hos patienter, der aktuelt tager lumacaftor/ivacaftor.
	↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol Da CYP3A induceres af LUM	Dosis af lumacaftor/ivacaftor bør reduceres til en tablet dagligt i løbet af den første uges behandling, når lumacaftor/ivacaftor påbegyndes hos patienter, der aktuelt tager disse antimykotika.
	↓ posaconazol Da UGT induceres af LUM	Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med disse antimykotika anbefales ikke. Patienterne bør overvåges nøje for gennembruds-svampeinfektioner, hvis sådanne lægemidler er nødvendige. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for disse antimykotika, hvilket kan nedsætte virkningen.
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Da CYP3A hæmmes af fluconazol	Ingen dosisjustering af lumacaftor/ivacaftor anbefales ved administration sammen med fluconazol.

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
	↓ fluconazol På grund af LUM's induktion: fluconazol fjernes primært via nyreudskillelse af det uændrede lægemiddel. En moderat reduktion i eksponeringen for fluconazol er imidlertid blevet observeret med potente inducerende midler	En højere dosis af fluconazol kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for fluconazol, hvilket kan nedsætte virkningen.
Antiinflammatoriske midler:		
ibuprofen	↔ LUM, IVA	
	↓ ibuprofen Da CYP3A/2C8/2C9 induceres af LUM	En højere dosis af ibuprofen kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for ibuprofen, hvilket kan nedsætte virkningen.
Antimykobakterielle midler:		
rifabutin, rifampicin*, rifapentin	↔ LUM ↓ IVA Da CYP3A induceres af antimykobakterielle midler	
	↓ rifabutin Da CYP3A induceres af LUM	Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med disse antimykobakterielle midler anbefales ikke. Eksponeringen for ivacaftor vil være nedsat, hvilket kan reducere virkningen af lumacaftor/ivacaftor. En højere dosis af rifabutin kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for rifabutin, hvilket kan nedsætte virkningen.
	↔ rifampicin, rifapentin	

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
Benzodiazepiner:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ midazolam, triazolam Da CYP3A induceres af LUM	Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med disse benzodiazepiner anbefales ikke. Lumacaftor/ivacaftor vil nedsætte eksponeringen for midazolam og triazolam, hvilket kan nedsætte virkningen.
Hormonel kontraception:		
ethinyløstradiol, norethindron og andre progestogener	↓ ethinyløstradiol, norethindron og andre progestogener Da CYP3A/UGT induceres af LUM	Der bør ikke stoles på hormonal kontraception, herunder oral, injicerbar, transdermal og implanterbar kontraception, som en sikker kontraceptionsmetode ved administration sammen med lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for hormonal kontraception, hvilket kan nedsætte virkningen.
Immunosupprimerende midler:		
cyclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus (anvendes efter organtransplantation)	↔ LUM, IVA	
	↓ cyclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus Da CYP3A induceres af LUM	Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med disse immunosupprimerende midler anbefales ikke. Lumacaftor/ivacaftor vil nedsætte eksponeringen for disse immunosupprimerende midler, hvilket kan nedsætte virkningen af dem. Anvendelsen af lumacaftor/ivacaftor til organtransplanterede patienter er ikke blevet undersøgt.
Protonpumpehæmmere:		
esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA	
	↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Da CYP3A/2C19 induceres af LUM	En højere dosis af disse protonpumpehæmmere kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for disse protonpumpehæmmere, hvilket kan nedsætte virkningen.
Naturlægemidler:		

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
prikbladet perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Da CYP3A induceres af prikbladet perikon	Administration af lumacaftor/ivacaftor sammen med prikbladet perikon anbefales ikke. Eksponeringen for ivacaftor vil være nedsat, hvilket kan reducere virkningen af lumacaftor/ivacaftor.
Anden samtidig medicin med klinisk relevans		
Antiarytmika:		
digoxin	↔ LUM, IVA	
	↑ eller ↓ digoxin På grund af den mulige induktion eller hæmning af P-gp	Serumkoncentrationen af digoxin bør overvåges, og dosis bør titreres for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan ændre eksponeringen for digoxin.
Antikoagulantia:		
dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ eller ↓ dabigatran På grund af den mulige induktion eller hæmning af P-gp	Der bør iværksættes passende klinisk overvågning ved administration sammen med lumacaftor/ivacaftor. En dosisjustering af dabigatran kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan ændre eksponeringen for dabigatran.
warfarin	↔ LUM, IVA	
	↑ eller ↓ warfarin Da CYP2C9 muligvis induceres eller hæmmes af LUM	Den internationale normaliserede ratio (INR) bør overvåges, når det er nødvendigt at administrere warfarin sammen med lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor kan ændre eksponeringen for warfarin.
Antidepressiva:		
citalopram, escitalopram, sertralin	↔ LUM, IVA	
	↓ citalopram, escitalopram, sertralin Da CYP3A/2C19 induceres af LUM	Det kan være nødvendigt med en højere dosis af disse antidepressiva for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for disse antidepressiva, hvilket kan nedsætte virkningen.
bupropion	↔ LUM, IVA	

Klasse af samtidige lægemidler: Navn på det aktive stof	Virkning	Klinisk kommentar
	↓ bupropion Da CYP2B6 induceres af LUM	En højere dosis af bupropion kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for bupropion, hvilket kan nedsætte virkningen.
Kortikosteroider, systemiske:		
methylprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA	
	↓ methylprednisolon, prednison Da CYP3A induceres af LUM	Det kan være nødvendigt med en højere dosis af disse systemiske kortikosteroider for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for methylprednisolon og prednison, hvilket kan nedsætte virkningen.
H2-blokkere:		
ranitidin	↔ LUM, IVA	
	↑ eller ↓ ranitidin På grund af den mulige induktion eller hæmning af P-gp	En dosisjustering af ranitidin kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan ændre eksponeringen for ranitidin.
Orale hypoglykæmiske midler:		
repaglinid	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglinid Da CYP3A/2C8 induceres af LUM	En højere dosis af repaglinid kan være påkrævet for at opnå den ønskede kliniske virkning. Lumacaftor/ivacaftor kan nedsætte eksponeringen for repaglinid, hvilket kan nedsætte virkningen.

Bemærk: ↑ = forøgelse, ↓ = reduktion, ↔ = ingen ændring, LUM = lumacaftor, IVA = ivacaftor.

* Baseret på kliniske interaktionsstudier. Alle andre viste interaktioner er forventede.

Falsk positive urintests for THC

Der har været rapporter om falsk positive urin-screeningstests for tetrahydrocannabinol (THC) hos patienter, der fik Orkambi. Der bør overvejes en alternativ bekræftelsesmetode til at verificere resultaterne.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af lumacaftor/ivacaftor til gravide kvinder. Dyreforsøg med lumacaftor og ivacaftor indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår udviklings- og reproduktionstoksicitet, hvorimod der blev bemærket virkninger med ivacaftor alene ved doser, der var toksiske for moderdyret (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør lumacaftor/ivacaftor undgås under graviditeten, medmindre moderens kliniske tilstand kræver behandling med lumacaftor/ivacaftor.

Amning

Begrænsede data viser, at ivacaftor og lumacaftor udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslutes, om amning eller behandling skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om lumacaftors og/eller ivacaftors virkning på fertilitet. Lumacaftor havde ingen virkning på indekssværdier for fertiliteten og reproduktionsevnen hos han- og hunrotter. Ivacaftor hæmmede indekssværdier for fertiliteten og reproduktionsevnen hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ivacaftor, som er en af de aktive komponenter i Orkambi, påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad. Ivacaftor kan forårsage svimmelhed (se pkt. 4.8).

Patienter, der oplever svimmelhed, mens de tager Orkambi, bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne klinger af.

4.8 Bivirkninger

Oversigt af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger er dyspnø (14,0 %), diarré (11,0 %) og kvalme (10,2 %).

Alvorlige bivirkninger omfattede lever- og galdevejshændelser, f.eks. transaminaseforhøjelser (0,5 %), kolestatisk hepatitis (0,3 %) og hepatisk encefalopati (0,1 %).

Skema over bivirkninger

Bivirkninger identificeret fra de 24-ugers, placebokontrollerede fase III-studier (studie 809-103 og 809-104) hos patienter i alderen 12 år og ældre, og fra et 24-ugers, placebokontrolleret studie hos patienter i alderen 6 til under 12 år (studie 809-109), som er homozygote med hensyn til *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet, vises i tabel 5 og er opstillet pr. systemorganklasse og hyppighed.

Bivirkninger, der er observeret med ivacaftor alene, er også angivet i tabel 5. Bivirkningerne er klassificeret i henhold til MedDRA hyppighedsklassifikationen: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), og ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data).

Tabel 5: Bivirkninger hos patienter behandlet med lumacaftor/ivacaftor og hos patienter behandlet med ivacaftor alene

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	meget almindelig	Nasofaryngitis*
	almindelig	Infektion i de øvre luftveje, rhinitis
Psykiske forstyrrelser	ikke kendt	Depression
Vaskulære sygdomme	ikke almindelig	Hypertension
Nervesystemet	meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed*
	ikke almindelig	Hepatisk encefalopati†
Øre og labyrint	almindelig	Øresmerter*, øregener*, tinnitus*, hyperæmi i trommehinden*, vestibulær sygdom*
	ikke almindelig	Propper i ørerne*
Luftveje, thorax og mediastinum	meget almindelig	Tilstoppet næse, dyspnø, produktiv hoste, øget spyttproduktion
	almindelig	Unormal respiration, orofaryngeale smerter, tilstoppede bihuler*, rhinoré, faryngealt erytem*, bronkospasme
Mave-tarm-kanalen	meget almindelig	Abdominalsmerter*, øvre abdominalsmerter, diarré, kvalme
	almindelig	Flatulens, opkastning
Lever og galdeveje	almindelig	Transaminaseforhøjelser
	ikke almindelig	Kolestatisk hepatitis‡
Hud og subkutane væv	almindelig	Udslæt
Det reproduktive system og mammae	almindelig	Uregelmæssig menstruation, dysmenoré, metroragi, knude i brystet*
	ikke almindelig	Menoragi, amenoré, polymenoré, brystbetændelse*, gynækomasti*, sygdom i brystvorter*, smerter i brystvorter*, oligomenoré
Undersøgelser	meget almindelig	Bakterier i sputum*
	almindelig	Forhøjet niveau af kreatinphosphokinase i blodet
	ikke almindelig	Forhøjet blodtryk

* Bivirkninger og hyppigheder observeret hos patienter i kliniske studier med ivacaftormonoterapi.

† 1 patient ud af 738

‡ 2 patienter ud af 738

Sikkerhedsdata fra 1029 patienter i alderen 12 år og ældre, som var homozygot for *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet, i behandling med lumacaftor/ivacaftor i op til yderligere 96 uger i det langvarige rolloverstudie af sikkerhed og virkning (studie 809-105) svarede til de 24-ugers, placebokontrollerede studier (se pkt. 5.1).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hepatobiliære bivirkninger

I løbet af studie 809-103 og 809-104 var forekomsten af maksimale transaminaseniveauer (ALAT eller ASAT) > 8 , > 5 og $> 3 \times \text{ULN}$ 0,8 %, 2,0 % og 5,2 % samt 0,5 %, 1,9 % og 5,1 % hos hhv. Lumacaftor/ivacaftor- og placebobehandlede patienter. Forekomsten af transaminaserelaterede bivirkninger var 5,1 % og 4,6 % hos hhv. Lumacaftor/ivacaftor-behandlede patienter og patienter, der fik placebo. Syv patienter, der fik lumacaftor/ivacaftor, havde leverrelaterede alvorlige bivirkninger med forhøjede transaminaser, herunder 3 med samtidigt forhøjet totalt bilirubin. Efter seponering af lumacaftor/ivacaftor vendte leverfunktionsprøver tilbage til baseline, eller de blev betydeligt forbedret hos alle patienter (se pkt. 4.4).

Blandt 7 patienter med eksisterende cirrose og/eller hypertension i vena porta, der fik lumacaftor/ivacaftor i de placebokontrollerede fase III-studier, blev der observeret forværret leverfunktion med øget ALAT, ASAT, bilirubin og leverencefalopati hos en patient. Hændelsen opstod inden for 5 dage efter doseringen blev startet og gik væk efter seponering af lumacaftor/ivacaftor (se pkt. 4.4).

Tilfælde af dekompenaseret leverfunktion, herunder leversvigt der førte til døden, er blevet rapporteret efter markedsføring hos CF-patienter, der havde eksisterende cirrose med portal hypertension og blev behandlet med lumacaftor/ivacaftor (se pkt. 4.4).

Respiratoriske bivirkninger

I løbet af studie 809-103 og 809-104 var forekomsten af bivirkninger i respirationssystemet (f.eks. brystgener, dyspnø, bronkospasme og unormal respiration) 26,3 % hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor sammenlignet med 17,0 % hos patienter, der fik placebo. Forekomsten af disse bivirkninger var mere almindelig for patienter med en lavere FEV₁ før behandling. Ca. Tre-fjerdedele af bivirkningerne begyndte i løbet af den første behandlingsuge og gik hos de fleste patienter væk uden dosisafbrydelse. De fleste hændelser var lette til moderate i sværhedsgrad, ikke alvorlige, og de førte ikke til behandlingsseponering (se pkt. 4.4).

I løbet af et 24-ugers, åbent, fase IIIb klinisk studie (809-011 [del B]) hos 46 patienter i alderen 12 år og ældre med fremskreden lungesygdom (ppFEV₁ < 40) [gennemsnitlig ppFEV₁ 29,1 ved baseline (interval: 18,3 til 42,0)] var forekomsten af respiratoriske bivirkninger 65,2 %. I undergruppen med 28 patienter, der blev startet på den fulde dosis af lumacaftor/ivacaftor (2 tabletter hver 12. time), var forekomsten 71,4 %, og hos de 18 patienter, der blev startet på en reduceret dosis af lumacaftor/ivacaftor (1 tablet hver 12. time i op til 2 uger og derefter øget til den fulde dosis), var forekomsten 55,6 %. Ud af de patienter, der blev startet på den fulde dosis af lumacaftor/ivacaftor, havde 1 patient en alvorlig respiratorisk bivirkning, 3 patienter fik efterfølgende deres dosis nedsat, og 3 patienter seponerede behandlingen. Ingen alvorlige respiratoriske bivirkninger, dosisreduktioner eller seponeringer blev observeret hos patienter, der blev startet på den halve dosis (se pkt. 4.4).

Menstruationsforstyrrelser

I løbet af studie 809-103 og 809-104 var forekomsten af kombinerede menstruationsforstyrrelser (amenorré, dysmenorré, menoragi, uregelmæssig menstruation, metroragi, oligomenorré og polymenorré) 9,9 % hos lumacaftor/ivacaftor-behandlede kvindelige patienter og 1,7 % hos placebobehandlede kvinder. Disse menstruationshændelser opstod hyppigere hos en undergruppe af kvindelige patienter, der tog hormonal kontraktion (25,0 %), versus patienter, der ikke tog hormonal kontraktion (3,5 %) (se pkt. 4.5). De fleste af disse reaktioner var lette til moderate i sværhedsgrad og ikke alvorlige. Hos lumacaftor/ivacaftor-behandlede patienter gik ca. To-tredjedele af disse reaktioner væk, og medianvarigheden var 10 dage.

Forhøjet blodtryk

I løbet af studie 809-103 og 809-104 blev der rapporteret bivirkninger med relation til forhøjet blodtryk (f.eks. hypertension, forhøjet blodtryk) hos 0,9 % (7/738) af patienterne i behandling med lumacaftor/ivacaftor og ikke hos nogen patienter, der fik placebo.

Hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor (gennemsnit ved baseline 114 mmHg systolisk og 69 mmHg diastolisk) var den maksimale forhøjelse fra baseline i gennemsnitligt systolisk og diastolisk blodtryk hhv. 3,1 mmHg og 1,8 mmHg. Hos patienter, der fik placebo (gennemsnit ved baseline 114 mmHg systolisk og 69 mmHg diastolisk), var den maksimale forhøjelse fra baseline i gennemsnitligt systolisk og diastolisk blodtryk hhv. 0,9 mmHg og 0,9 mmHg.

Andelen af patienter, der oplevede et systolisk blodtryk > 140 mmHg eller et diastolisk blodtryk > 90 mmHg ved mindst to målinger, var hhv. 3,4 % og 1,5 % hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor, sammenlignet med 1,6 % og 0,5 % hos patienter, der fik placebo (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerhedsdata for lumacaftor/ivacaftor blev evalueret hos 46 patienter i alderen 1 til under 2 år (studie 809-122), 60 patienter i alderen 2 til 5 år (studie 809-115), 161 patienter i alderen 6 til under 12 år (studie 809-011 og 809-109) og hos 194 patienter i alderen 12 til 17 år med CF, som er homozygote med hensyn til *F508del*-mutationen, og som fik lumacaftor/ivacaftor i kliniske studier. Patienter i alderen 12 til 17 år var inkluderet i studie 809-103 og 809-104.

Den samlede sikkerhedsprofil hos disse pædiatriske patienter svarer generelt til profilen hos voksne patienter. Få udvalgte bivirkninger rapporteres specifikt for den pædiatriske population.

Data for langtidssikkerheden fra et 96-ugers rollover-forlængelsesstudie hos 57 patienter i alderen 2 år og ældre, som var homozygote for *F508del*-mutation i *CFTR*-genet, svarede generelt til det 24-ugers udgangsstudie hos patienter i alderen 2 til 5 år (studie 809-115) og sikkerhedsdata hos patienter i alderen 6 til under 12 år.

Data for langtidssikkerheden fra et 96-ugers rollover-forlængelsesstudie hos 239 patienter i alderen 6 år og ældre, som var homozygote for *F508del*-mutation i *CFTR*-genet (studie 809-110), svarede generelt til de 24-ugers udgangsstudier hos patienter i alderen 6 til under 12 år (studie 809-011 og studie 809-109).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger for pædiatriske patienter i alderen 1 til under 12 år

Hepatobiliære bivirkninger

I løbet af det 24-ugers, åbne, fase III kliniske studie hos 58 patienter i alderen 6 til under 12 år (studie 809-011) var forekomsten af maksimale transaminaseniveauer (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 og > 3 x ULN 5,3 %, 8,8 % og 19,3 %. Ingen patienter havde totale bilirubinniveauer > 2 x ULN. Doseringen med lumacaftor/ivacaftor blev opretholdt eller genoptaget med succes efter afbrydelse hos alle patienter med transaminaseforhøjelser undtagen hos 1 patient, der seponerede behandlingen.

I løbet af det 24-ugers, placebokontrollerede fase III kliniske studie hos 204 patienter i alderen 6 til under 12 år (studie 809-109), var forekomsten af maksimale transaminaseniveauer (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 og > 3 x ULN 1,0 %, 4,9 % og 12,6 % hos patienter, der fik lumacaftor/ivacaftor, og 2,0 %, 3,0 % og 7,9 % hos placebobehandlede patienter. Ingen patienter havde totale bilirubinniveauer > 2 x ULN. To patienter i lumacaftor/ivacaftor-gruppen og to patienter i placebogruppen seponerede behandlingen på grund af transaminaseforhøjelser.

I løbet af det 24-ugers, åbne, fase III kliniske studie hos 60 patienter i alderen 2 til 5 år (studie 809-115) var forekomsten af maksimale transaminaseniveauer (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 og > 3 x ULN hhv. 8,3 % (5/60), 11,7 % (7/60) og 15,0 % (9/60). Ingen patienter havde totale bilirubinniveauer > 2 x ULN. 3 patienter fik seponeret behandlingen med lumacaftor/ivacaftor på grund af transaminaseforhøjelser.

I løbet af det 24-ugers, åbne fase III kliniske studie hos 46 patienter i alderen 1 til under 2 år (studie 809-122) var forekomsten af maksimale transaminaseniveauer (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 og > 3 x ULN hhv. 2,2 % (1/46), 4,3 % (2/46) og 10,9 % (5/46). Ingen patienter havde totale

bilirubinniveauer $> 2 \times \text{ULN}$. En patient fik seponeret behandlingen med lumacaftor/ivacaftor på grund af transaminaseforhøjelser.

Respiratoriske bivirkninger

I løbet af det 24-ugers, åbne, fase III kliniske studie (studie 809-011) hos 58 patienter i alderen 6 til under 12 år (gennemsnitlig ppFEV₁ ved baseline var 91,4) var forekomsten af respiratoriske bivirkninger 6,9 % (4/58).

I løbet af det 24-ugers, placebokontrollerede fase III kliniske studie (studie 809-109) hos patienter i alderen 6 til under 12 år (gennemsnitlig ppFEV₁ ved baseline var 89,8) var forekomsten af respiratoriske bivirkninger 18,4 % hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor og 12,9 % hos placebopatienter. En reduktion i ppFEV₁ ved start af behandlingen blev observeret under serier af spirometrimålinger efter dosering. Den absolutte ændring fra prædosis til 4 til 6 timers postdosis var -7,7 på dag 1 og -1,3 på dag 15 hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor. Reduktionen postdosis var væk ved uge 16.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifikt antidot mod en overdosis af lumacaftor/ivacaftor. Behandling af en overdosis består af generel støttebehandling, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

Bivirkninger, der opstod med en øget forekomst på ≥ 5 % i den supratherapeutiske doseringsperiode, sammenlignet med den terapeutiske dosisperiode var hovedpine, generaliseret udslæt og forhøjet transaminase.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler mod sygdomme i respirationssystemet, ATC-kode: R07AX30

Virkningsmekanisme

CFTR-proteinet er en chloridkanal, der findes på overfladen af epitelceller i flere organer. *F508del*-mutationen påvirker CFTR-proteinet på flere måder, primært ved at forårsage en defekt i celleprocesser og strømninger, som reducerer mængden af CFTR på celleoverfladen. Den lille mængde *F508del*-CFTR, der når til celleoverfladen, har en lav sandsynlighed for, at kanalen er åben (defekt gating af kanalen). Lumacaftor er et CFTR-korrigerende stof, der virker direkte på *F508del*-CFTR for at forbedre celleprocesser og strømninger, og derved øge mængden af funktionelt CFTR på celleoverfladen. Ivacaftor er en CFTR-potentiator, der faciliterer en øget chloridtransport ved at potensere sandsynligheden for, at kanalen er åben (eller gating) for CFTR-proteinet på celleoverfladen. Den kombinerede virkning af lumacaftor og ivacaftor er en øget mængde og funktion af *F508del*-CFTR på celleoverfladen, hvilket fører til en øget transport af chloridioner. Den nøjagtige mekanisme, hvorved lumacaftor forbedrer celleprocesser og strømninger for *F508del*-CFTR, og ivacaftor potenserer *F508del*-CFTR, er ukendt.

Farmakodynamisk virkning

Virkning på chloridindholdet i sved

Ændringer i chloridindholdet i sved som respons på lumacaftor alene eller i kombination med ivacaftor blev evalueret i et dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase II klinisk studie med patienter med CF i alderen 18 år og ældre. I dette studie gennemførte 10 patienter (som var homozygote med hensyn til *F508del-CFTR*-mutationen) dosering med lumacaftor alene 400 mg hver 12. time i 28 dage, efterfulgt af tilføjelse af ivacaftor 250 mg hver 12. time i yderligere 28 dage, og 25 patienter (homozygote eller heterozygote med hensyn til *F508del*) gennemførte dosering med placebo. Forskellen i behandling mellem lumacaftor 400 mg hver 12. time alene og placebo evalueret som en gennemsnitlig ændring i chloridindholdet i sved fra baseline til dag 28 var statistisk signifikant på -8,2 mmol/l (95 % CI: -14, -2). Forskellen i behandling mellem kombinationen af lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time og placebo evalueret som en gennemsnitlig ændring i chloridindholdet i sved fra baseline til dag 56 var statistisk signifikant på -11 mmol/l (95 % CI: -18, -4).

I studie 809-109 hos patienter, der var homozygote for *F508del-CFTR*-mutationen, i alderen 6 til under 12 år var behandlingsforskellen (mindste kvadraters (least square, LS) gennemsnit) i chloridindholdet i sved for den absolutte ændring ved uge 24 sammenlignet med placebo -24,9 mmol/l (nominel $P < 0,0001$). Behandlingsforskellen (LS gennemsnit) i chloridindholdet i sved for den gennemsnitlige absolutte ændring ved dag 15 og ved uge 4 sammenlignet med placebo var -20,8 mmol/l (95 % CI: -23,4, -18,2; nominel $P < 0,0001$).

I studie 809-115 hos patienter, der var homozygote for *F508del-CFTR*-mutationen, i alderen 2 til 5 år, var den gennemsnitlige absolutte ændring i gruppen i chloridindholdet i sved fra baseline ved uge 24 -31,7 mmol/l (95 % CI: -35,7, -27,6). Desuden var den gennemsnitlige absolutte ændring i chloridindholdet i sved fra uge 24 ved uge 26 efter den 2-ugers udvaskningsperiode (for at evaluere responset uden lægemiddel) en stigning på 33,0 mmol/l (95 % CI: 28,9; 37,1; nominel $P < 0,0001$), hvilket repræsenterer en tilbagevenden til baseline efter udvaskning af behandlingen. Ved uge 24 havde 16 % af børnene en reduktion i chloridindholdet i sved under 60 mmol/l, og ingen under 30 mmol/l.

I studie 809-122 viste behandlingen med lumacaftor/ivacaftor hos patienter i alderen 1 til under 2 år, der var homozygote for *F508del-CFTR*-mutationen, en reduktion i svedchlorid ved uge 4, som blev opretholdt til og med uge 24. Den gennemsnitlige absolutte ændring fra baseline i svedchlorid ved uge 24 var -29,1 (13,5) mmol/l (95 % CI: -34,8; -23,4). Desuden var den gennemsnitlige (SD) absolutte ændring i svedchlorid fra uge 24 ved uge 26 efter den 2-ugers udvaskningsperiode 27,3 (11,1) mmol/l (95 % CI: 22,3; 32,3). Denne ændring repræsenterer en tilbagevenden til baseline efter udvaskning af behandlingen.

Ændringer i FEV₁

Ændringer i ppFEV₁ som respons på lumacaftor alene eller i kombination med ivacaftor blev også evalueret i det dobbeltblindede, placebokontrollerede fase II-studie hos patienter med CF i alderen 18 år og ældre. Forskellen i behandling mellem lumacaftor 400 mg hver 12. time alene og placebo evalueret som en gennemsnitlig ændring i ppFEV₁ var -4,6 procentpoint (95% CI: -9,6, 0,4) fra baseline til dag 28, 4,2 procentpoint (95% CI: -1,3, 9,7) fra baseline til dag 56 og 7,7 procentpoint (95% CI: 2,6, 12,8, statistisk signifikant) fra dag 28 til dag 56 (efter tilføjelse af ivacaftor til lumacaftormonoterapi).

Nedsat puls

I løbet af de 24-ugers, placebokontrollerede fase III-studier blev der observeret en maksimal reduktion i den gennemsnitlige puls på 6 slag pr. Minut (bpm) fra baseline på dag 1 og dag 15 ca. 4 til 6 timer efter dosering. Efter dag 15 blev pulsen ikke målt i perioden efter dosering i disse studier. Fra uge 4 var ændringen i gennemsnitlig puls før doseringen fra 1 til 2 bpm under baseline blandt patienter i

behandling med lumacaftor/ivacaftor. Procentdelen af patienter med en puls på < 50 bpm under behandlingen var 11 % for patienter, der fik lumacaftor/ivacaftor, sammenlignet med 4,9 % for patienter, der fik placebo.

Hjerteelektrofysiologi

Der blev ikke observeret nogen betydningsfulde ændringer i QTc-intervallet eller blodtrykket i et grundigt klinisk studie af QT, der evaluerede lumacaftor 600 mg en gang dagligt/ivacaftor 250 mg hver 12. time og lumacaftor 1000 mg en gang dagligt/ivacaftor 450 mg hver 12. time.

Klinisk virkning og sikkerhed

Studier hos patienter med CF i alderen 12 år og derover, som er homozygote med hensyn til F508del-mutationen i CFTR-genet

Lumacaftor/ivacaftors virkning hos patienter med CF, som er homozygote med hensyn til *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet, blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier med 1108 klinisk stabile patienter med CF, hvor 737 patienter blev randomiseret til og doseret med lumacaftor/ivacaftor. Patienter i begge studier blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til at få lumacaftor 600 mg en gang dagligt/ivacaftor 250 mg hver 12. time, lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time eller placebo. Patienterne tog studielægemidlet med fedtholdig mad i 24 uger i tillæg til deres ordinerede CF-behandlinger (f.eks. bronkodilatatorer, inhalerede antibiotika, dornase alfa og hypertonisk saltvand). Patienter fra disse studier var egnede til at overgå i et blindet forlængelsesstudie.

Studie 809-103 evaluerede 549 patienter med CF i alderen 12 år og ældre (gennemsnitsalder 25,1 år) med procent forventet FEV₁ (ppFEV₁) ved screening fra 40-90 (gennemsnitlig ppFEV₁ 60,7 ved baseline [interval: 31,1 til 94,0]). Studie 809-104 evaluerede 559 patienter i alderen 12 år og ældre (gennemsnitsalder 25,0 år) med ppFEV₁ ved screening fra 40-90 (gennemsnitlig ppFEV₁ 60,5 ved baseline [interval: 31,3 til 99,8]). Patienter med tidligere kolonisering af organismer som *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus*, eller som havde 3 eller flere unormale leverfunktionsprøver (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 gange ULN eller totalt bilirubin ≥ 2 gange ULN), blev ekskluderet.

Det primære endepunkt for virkning var i begge studier den absolutte ændring fra baseline i ppFEV₁ ved uge 24. Andre virkningsvariable omfattede en relativ ændring fra baseline i ppFEV₁, absolut ændring fra baseline i BMI, absolut ændring fra baseline i CFQ-R respiratorisk domæne, andelen af patienter, der opnåede en ≥ 5 % relativ ændring fra baseline i ppFEV₁ ved uge 24, samt antallet af lungeforværringer (herunder hospitalskrævende eller med behov for behandling med i.v. antibiotika) til og med uge 24.

I begge studier førte behandlingen med lumacaftor/ivacaftor til en statistisk signifikant forbedring i ppFEV₁ (se tabel 6). Der opstod hurtigt en gennemsnitlig forbedring i ppFEV₁ (dag 15), som varede ved i løbet af hele den 24-ugers behandlingsperiode. Ved dag 15 var behandlingsforskellen mellem lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time og placebo for den gennemsnitlige absolutte ændring (95 % CI) i ppFEV₁ fra baseline 2,51 procentpoint i de samlede studier 809-103 og 809-104 ($P < 0,0001$). Der blev observeret forbedringer i ppFEV₁ uanset alder, sygdommens sværhedsgrad, køn og geografisk område. Fase III-studier af lumacaftor/ivacaftor omfattede 81 patienter med ppFEV₁ < 40 ved baseline. Forskellen i behandlingen i denne undergruppe svarede til den observerede forskel hos patienter med ppFEV₁ ≥ 40 . Ved uge 24 var behandlingsforskellen mellem lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time og placebo for den gennemsnitlige absolutte ændring (95 % CI) i ppFEV₁ fra baseline i de samlede studier 809-103 og 809-104 3,39 procentpoint ($P = 0,0382$) for patienter med ppFEV₁ < 40 og 2,47 procentpoint ($P < 0,0001$) for patienter med ppFEV₁ ≥ 40 .

Tabel 6: Oversigt over primære og vigtigste sekundære udfald i studie 809-103 og studie 809-104*

		Studie 809-103		Studie 809-104		Samlet (studie 809-103 og studie 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg hver 12. t/IVA 250 mg hver 12. t (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg hver 12. t/IVA 250 mg hver 12. t (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg hver 12. t/IVA 250 mg hver 12. t (n = 369)
Absolut ændring i ppFEV₁ ved uge 24 (procent point)	Behandlings-forskel	–	2,41 (P = 0,0003) [†]	–	2,65 (P = 0,0011) [†]	–	2,55 (P < 0,0001)
	Ændring inden for gruppen	-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)
Relativ ændring i ppFEV₁ ved uge 24 (%)	Behandlings-forskel	–	4,15 (P = 0,0028) [†]	–	4,69 (P = 0,0009) [†]	–	4,4 (P < 0,0001)
	Ændring inden for gruppen	-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)
Absolut ændring i BMI ved uge 24 (kg/m²)	Behandlings-forskel	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001) [†]	–	0,24 (P = 0,0004)
	Ændring inden for gruppen	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)
Absolut ændring i CFQ-R-score i respiratorisk domæne ved uge 24 (point)	Behandlings-forskel	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Ændring inden for gruppen	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)
Andel patienter med ≥5 % relativ ændring i ppFEV₁ ved uge 24	%	25 %	32 %	26 %	41 %	26 %	37 %
	Odds ratio	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)

		Studie 809-103		Studie 809-104		Samlet (studie 809-103 og studie 809-104)	
		Placebo (n = 184)	LUM 400 mg hver 12. t/IVA 250 mg hver 12. t (n = 182)	Placebo (n = 187)	LUM 400 mg hver 12. t/IVA 250 mg hver 12. t (n = 187)	Placebo (n = 371)	LUM 400 mg hver 12. t/IVA 250 mg hver 12. t (n = 369)
Antal lungeforværringer til og med uge 24	Antal hændelser (hyppighed pr. 48 uger)	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)

*I hvert studie blev der udført en hierarkisk testprocedure inden for hver arm med aktiv behandling for primære og sekundære endepunkter vs. Placebo, ved hvert trin var $P \leq 0,0250$ og alle tidligere tests, som også opfyldte dette signifikansniveau, påkrævet for statistisk signifikans.

†Indikerer bekræftet statistisk signifikans i den hierarkiske testprocedure.

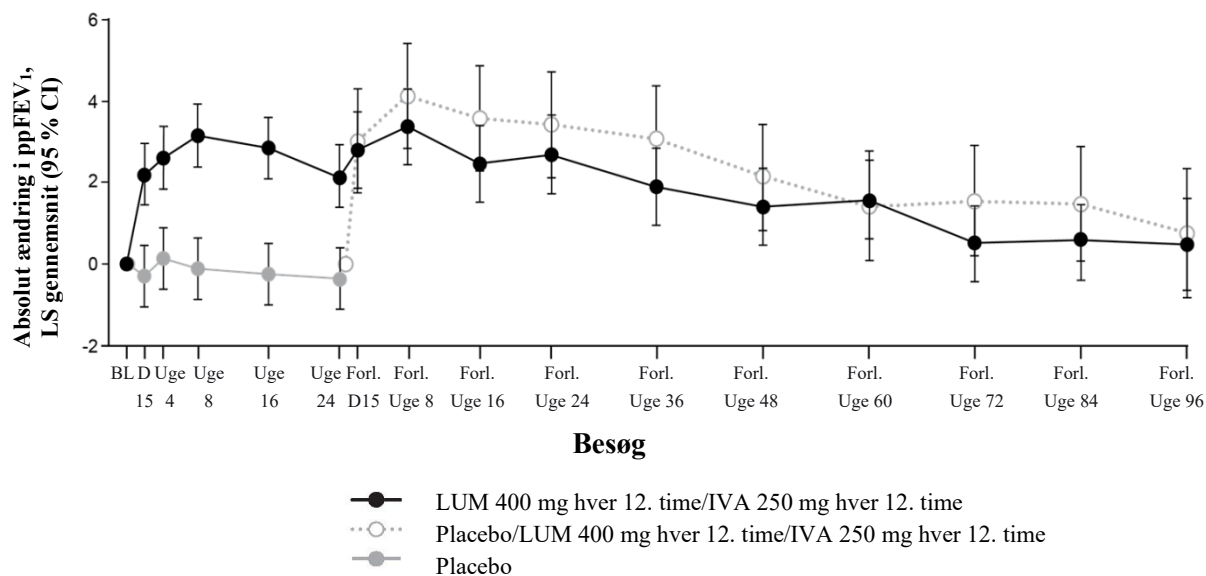
Ved uge 24 var andelen af patienter, som var fri for lungeforværringer, signifikant højere for patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor, sammenlignet med placebo. I den samlede analyse var forholdet mellem hyppigheden (rate ratio) af forværringer til og med uge 24 hos personer i behandling med lumacaftor/ivacaftor (lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time, n = 369) 0,61 ($P < 0,0001$), hvilket udgør en reduktion på 39 % i forhold til placebo. Hyppigheden af hændelser pr. År, annualiseret til 48 uge, var 0,70 i gruppen med lumacaftor/ivacaftor og 1,14 i placebogruppen. Behandlingen med lumacaftor/ivacaftor reducerede risikoen for hospitalskrævende forværringer betydeligt versus placebo med 61 % (rate ratio = 0,39, $P < 0,0001$, hyppigheden af hændelser pr. 48 uger 0,17 for lumacaftor/ivacaftor og 0,45 for placebo) og reducerede forværringer, der krævede behandling med intravenøst antibiotika med 56 % (rate ratio = 0,44, $P < 0,0001$, hyppigheden af hændelser pr. 48 uger 0,25 for lumacaftor/ivacaftor og 0,58 for placebo). Disse resultater blev ikke anset for at være statistisk signifikante inden for rammerne af testhierarkiet for de enkelte studier.

Langvarigt rollover-studie af sikkerhed og virkning

Studie 809-105 var et fase III multicenter-rollover forlængelsesstudie med parallelle grupper hos patienter med CF, der omfattede patienter i alderen 12 år og ældre fra studie 809-103 og studie 809-104. Dette forlængelsesstudie var udformet til at evaluere sikkerheden og virkningen af langvarig behandling med lumacaftor/ivacaftor. Ud af de 1108 patienter, der fik en af behandlingerne i studie 809-103 eller studie 809-104, blev 1029 (93 %) doseret og fik aktiv behandling (lumacaftor 600 mg en gang dagligt/ivacaftor 250 mg hver 12. time eller lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time) i studie 809-105 i op til yderligere 96 uger (dvs. Op til i alt 120 uger). Den primære virkningsanalyse for dette forlængelsesstudie inkluderede data op til uge 72 fra studie 809-105 med en følsomhedsanalyse, der inkluderede data op til uge 96 fra studie 809-105.

Patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor i studie 809-103 eller studie 809-104 viste en virkning, der blev opretholdt i forhold til baseline efter yderligere 96 uger gennem hele studie 809-105. For patienter, som overgik fra placebo til aktiv behandling, blev der observeret ændringer som dem, der blev observeret hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor i studie 809-103 eller studie 809-104 (se tabel 6). Resultater fra studie 809-105 er vist i figur 1 og tabel 7.

Figur 1. Absolut ændring fra baseline i procent forventet FEV₁ ved hvert besøg†



† Fra studie 809-103, 809-104 og 809-105.

Tabel 7: Langtidsvirkning af lumacaftor/ivacaftor i studie 809-105*

	Placebo, overgik til lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time (n = 176)**			lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time (n = 369)†		
Baseline og endepunkt	Gennemsnit (SD)	LS (least squares) gennemsnit (95 % CI)	P-værdi	Gennemsnit (SD)	LS (least squares) gennemsnit (95 % CI)	P-værdi
Baseline ppFEV ₁ †	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Absolut ændring fra baseline ppFEV₁ (procentpoint)						
Forlængelsesuge 72		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Forlængelsesuge 96		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Relativ ændring fra baseline ppFEV₁ (%)						
Forlængelsesuge 72		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Forlængelsesuge 96		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372

	Placebo, overgik til lumacaftor 400 mg hver 12. time/ ivacaftor 250 mg hver 12. time (n = 176)**			lumacaftor 400 mg hver 12. time/ ivacaftor 250 mg hver 12. time (n = 369)†		
Baseline og endepunkt	Gennem snit (SD)	LS (<i>least squares</i>) gennemsnit (95 % CI)	P- værdi	Gennem- snit (SD)	LS (<i>least squares</i>) gennemsnit (95 % CI)	P-værdi
Baseline BMI (kg/m ²)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Absolut ændring fra baseline i BMI (kg/m ²)						
Forlængelsesuge 72		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,000 1		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Forlængelsesuge 96		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,000 1		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Baseline CFQ-R- score for respiratorisk domæne (point)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Absolut ændring i CFQ-R-score for respiratorisk domæne (point)						
Forlængelsesuge 72		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Forlængelsesuge 96		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

	Placebo, overgik til lumacaftor 400 mg hver 12. time/ ivacaftor 250 mg hver 12. time (n = 176)**			lumacaftor 400 mg hver 12. time/ ivacaftor 250 mg hver 12. time (n = 369)†		
Baseline og endepunkt	Gennem snit (SD)	LS (<i>least squares</i>) gennemsnit (95 % CI)	P- værdi	Gennem- snit (SD)	LS (<i>least squares</i>) gennemsnit (95 % CI)	P-værdi
Antal lungeforværringer (hændelser)** † ***						
Antal hændelser pr. patientår (95 % CI) (hyppighed pr. 48 uger)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Antal hændelser, der krævede indlæggelse, pr. patientår (95 % CI) (hyppighed pr. 48 uger)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Antal hændelser, der krævede intravenøse antibiotika, pr. patientår (95 % CI) (hyppighed pr. 48 uger)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

*I alt 82 % (421 ud af 516 egnede patienter) gennemførte 72 uger af dette studie. 42 % gennemførte 96 uger. Hovedparten af patienterne udgik af studiet af andre årsager end sikkerhed.

** For patienter, der overgik fra studie 809-103 og 809-104 (gruppen med placebo til lumacaftor/ivacaftor), var den totale eksponering op til 96 uger. Præsentationen af dosisgruppen med lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time er i overensstemmelse med den anbefalede dosering.

*** Hyppigheden af hændelser pr. Patientår blev annualiseret til 48 uger.

† For patienter, der overgik fra studie 809-103 og 809-104 (gruppen med lumacaftor/ivacaftor til lumacaftor/ivacaftor), var den totale eksponering op til 120 uger. Præsentationen af dosisgruppen med lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time er i overensstemmelse med den anbefalede dosering.

‡ Baseline for placebo, der overgik til lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time, var baseline for studie 809-105. Baseline for gruppen med lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time var baseline for studie 809-103 og 809-104.

Studie hos patienter med CF, som er heterozygote med hensyn til F508del-mutationen i CFTR-genet

Studie 809-102 var et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase II multicenterstudie af 125 patienter med CF i alderen 18 år og ældre, som havde en ppFEV₁ på 40-90, og som har *F508del*-mutationen på en allel plus en anden allel med en mutation, som forventes at føre til en manglende CFTR-produktion eller en CFTR, der ikke responderer på ivacaftor *in vitro*.

Patienterne fik enten lumacaftor/ivacaftor (n = 62) eller placebo (n = 63) i tillæg til deres ordinerede CF-behandlinger. Det primære endepunkt var en forbedring i lungefunktionen, bestemt ved den gennemsnitlige absolutte ændring fra baseline ved dag 56 i ppFEV₁. Behandling med lumacaftor/ivacaftor førte ikke til nogen signifikant forbedring i ppFEV₁ i forhold til placebo hos patienter med CF, der var heterozygote med hensyn til *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet (en behandlingsforskel på 0,60 [P = 0,5978]) og ingen betydelige forbedringer i BMI eller vægt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Studier hos patienter med CF i alderen 6 til under 12 år, som er homozygote med hensyn til F508del-mutationen i CFTR-genet

Studie 809-109 var et 24-ugers, placebokontrolleret, fase III klinisk studie hos 204 patienter med CF i alderen 6 til under 12 år (gennemsnitlig alder 8,8 år). Studie 809-109 evaluerede personer med et lungeclearanceindeks ($LCI_{2,5}$) $\geq 7,5$ ved det indledende screeningsbesøg (gennemsnit $LCI_{2,5}$ 10,28 ved baseline [interval: 6,55 til 16,38]) og $ppFEV_1 \geq 70$ ved screening (gennemsnit $ppFEV_1$ 89,8 ved baseline [interval: 48,6 til 119,6]). Patienterne fik enten lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time (n = 103) eller placebo (n = 101) i tillæg til deres ordinerede behandlinger mod CF. Patienter, der havde 2 eller flere unormale leverfunktionsprøver (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 gange ULN) eller ALAT eller ASAT > 5 gange ULN eller totalt bilirubin > 2 gange ULN, blev ekskluderet.

Det primære endepunkt for virkning var en absolut ændring fra baseline i $LCI_{2,5}$ til og med uge 24. Vigtigste sekundære endepunkter inkluderede gennemsnitlig absolut ændring fra baseline i chloridindholdet i sved ved dag 15 og uge 4 og ved uge 24 (se Farmakodynamisk virkning), absolut ændring fra baseline i BMI ved uge 24, absolut ændring fra baseline i CFQ-R-score i respiratorisk domæn til og med uge 24. Disse resultater vises i tabel 8 nedenfor:

Tabel 8: Oversigt over primære og vigtigste sekundære udfald i studie 809-109

		Placebo (n = 101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg hver 12. t (n = 103)
Primært endepunkt			
Absolut ændring i lungeclearanceindeks ($LCI_{2,5}$) fra baseline til og med uge 24	Behandlingsforskel	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Ændring inden for gruppen	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Vigtigste sekundære endepunkter*			
Absolut ændring i BMI ved uge 24 (kg/m^2)	Behandlingsforskel	–	0,11 (P = 0,2522)
	Ændring inden for gruppen	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Absolut ændring i CFQ-R-score i respiratorisk domæne til og med uge 24 (point)	Behandlingsforskel	–	2,5 (P = 0,0628)
	Ændring inden for gruppen	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Studiet inkluderede de vigtigste sekundære og andre sekundære endepunkter.

Procent forventet FEV_1 blev også evalueret som et klinisk meningsfyldt andet sekundært endepunkt. Hos patienter i behandling med lumacaftor/ivacaftor var behandlingsforskellen for absolut ændring i $ppFEV_1$ fra baseline til og med uge 24 2,4 (P = 0,0182).

Patienter med CF i alderen 6 år og ældre fra studie 809-011 og studie 809-109 blev inkluderet i et fase 3, multicenter rollover-forlængelsesstudie (studie 809-110). Dette forlængelsesstudie var designet til at evaluere sikkerhed og virkning af langvarig behandling med lumacaftor/ivacaftor. Ud af de 262 patienter, der fik behandling i studie 809-011 eller studie 809-109, blev 239 (91 %) doseret og fik aktiv behandling (patienter i alderen 6 til under 12 år fik lumacaftor 200 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time, og patienter ≥ 12 år fik lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time) i forlængelsesstudiet i op til yderligere 96 uger (dvs. Op til i alt 120 uger) (se pkt. 4.8). Sekundære virkningsresultater og hyppigheden af hændelser med lungeforværringer pr. Patientår er vist i tabel 9.

Tabel 9: Langvarig virkning af lumacaftor/ivacaftor i studie 809-110

Baseline og endepunkt	Overgang fra placebo til lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Gennemsnit (SD)	LS gennemsnit (95 % CI)	Gennemsnit (SD)	LS gennemsnit (95 % CI)
	n = 101		n = 128	
Baseline LCI _{2.5} ‡**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Absolut ændring fra baseline i LCI _{2.5}				
Forlængelsesuge 96		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Baseline BMI (kg/m ²)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Absolut ændring fra baseline i BMI (kg/m ²)				
Forlængelsesuge 96		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Baseline CFQ-R‡ Respiratorisk domænescore (point)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Absolut ændring i CFQ-R respiratorisk domænescore (point)				
Forlængelsesuge 96		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Antal lungeforværringer (hændelser) (studie 809-109 FAS og ROS)†				
Antal hændelser pr. Patientår (95 % CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Personer behandlet med placebo i studie 809-109 (n=96), som overgik til aktiv LUM/IVA-behandling i forlængelsesstudiet (P-L/I). Personer behandlet med LUM/IVA i et af de to udgangsstudier [studie 809-011 (n=49) eller studie 809-109 (n=94)], som fortsatte aktiv LUM/IVA-behandling i forlængelsen (L/I-L/I).

‡Baseline for begge grupper (P-L/I og L/I-L/I) var studie 809-011 og studie 809-109 (udgangsstudiet), baseline og tilhørende n henviser til analysesættet i udgangsstudiet.

**LCI-delstudiet inkluderede 117 personer i L/I-L/I-gruppen og 96 personer i P-L/I-gruppen.

†FAS = fuldstændigt analysesæt (n=103) omfatter personer, der fik L/I i studie 809-109 og i studie 809-110, vurderet i løbet af den kumulative studieperiode for L/I. ROS = rollover-sæt (n=96) inkluderer personer, der fik placebo i studie 809-109 og L/I i studie 809-110, vurderet over den aktuelle studieperiode for studie 809-110.

Studie 809-115: Sikkerheds- og tolerabilitetsstudie hos pædiatriske patienter med CF i alderen 2 til 5 år, som var homozygot for F508del-mutationen i CFTR-genet

Studie 809-115 evaluerede 60 patienter i alderen 2 til 5 år ved screening (gennemsnitsalder ved baseline 3,7 år). I henhold til deres vægt ved screening fik patienterne administreret granulat blandet med mad hver 12. time i en dosis på lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg granulat for patienter, der vejede under 14 kg (n = 19) eller lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg for patienter, der vejede 14 kg

eller derover (n = 41), i 24 uger i tillæg til deres ordinerede CF-behandlinger. For at evaluere virkningen uden lægemiddel, havde patienten en sikkerhedsopfølgning efter en 2-ugers udvaskningsperiode.

Sekundære endepunkter omfattede en absolut ændring fra baseline i chloridindholdet i sved ved uge 24, og en absolut ændring i chloridindholdet i sved fra uge 24 ved uge 26 (se Farmakodynamisk virkning) samt endepunkterne anført i tabel 10. Den kliniske relevans af størrelsesordenen af disse ændringer hos børn i alderen 2 til 5 år med cystisk fibrose er ikke blevet helt klarlagt ved behandling i længere tid.

Tabel 10: Oversigt over sekundære udfald i studie 809-115

Sekundære endepunkter*	LUM/IVA
Absolut ændring fra baseline i kropsmasseindeks (BMI)	n = 57 0,27 95 % CI: 0,07; 0,47; P = 0,0091
Absolut ændring fra baseline i BMI-for-alder z-score	n = 57 0,29 95 % CI: 0,14; 0,45; P = 0,0003
Absolut ændring fra baseline i vægt (kg)	n = 57 1,4 95 % CI: 1,2; 1,7; P < 0,0001
Absolut ændring fra baseline i vægt-for-alder z-score	n = 57 0,26 95 % CI: 0,15; 0,38; P < 0,0001
Absolut ændring fra baseline i højde (cm)	n = 57 3,6 95 % CI: 3,3; 3,9; P < 0,0001
Absolut ændring fra baseline i højde-for-alder z-score	n = 57 0,09 95 % CI: 0,02; 0,15; P = 0,0104
Absolut ændring fra baseline i fækal elastase-1 (FE-1)-niveauer (µg/g)**	n = 35 52,6 95 % CI: 22,5; 82,7; P = 0,0012
LCI _{2,5}	n = 17 -0,58 95 % CI: -1,17; 0,02; P = 0,0559

Bemærk: P-værdierne i tabellen er nominelle.

* For de anførte endepunkter er den absolutte ændring fra baseline den gennemsnitlige absolutte ændring fra baseline ved uge 24.

** Alle patienter havde pankreasinsufficiens ved baseline. Tre af de 48 patienter, som havde fækale elastase-1-værdier < 100 µg/g ved baseline opnåede et niveau på ≥ 200 µg/g ved uge 24.

Studie 809-122: Sikkerheds- og tolerabilitetsstudie hos pædiatriske patienter med CF i alderen 1 til under 2 år, som var homozygote for F508del-mutationen i CFTR-genet

I studie 809-122 del B blev det primære endepunkt sikkerhed og tolerabilitet evalueret hos 46 patienter over 24 uger (gennemsnitsalder ved baseline 18,1 måneder). Sekundære evaluerede endepunkter var farmakokinetik og den absolutte ændring fra baseline i svedchlorid ved uge 24 (se Farmakodynamisk virkning). Patienter fik administreret granulat blandet med mad hver 12. time i 24 uger ved en dosis baseret på deres vægt ved screening på lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg granulat (patienter, der vejede 7 kg til <9 kg) eller lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg granulat (patienter, der vejede 9 kg til <14 kg) eller lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg granulat (patienter, der vejede ≥14 kg) i tillæg til deres ordinerede CF-behandlinger. For at evaluere virkninger efter lægemiddelseponering havde patienterne et sikkerhedsopfølgningsbesøg efter en 2-ugers udvaskningsperiode.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Orkambi i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Eksposeringen (AUC) for lumacaftor er ca. 2 gange større hos raske, voksne frivillige sammenlignet med eksposeringen hos patienter med CF. Eksposeringen for ivacaftor er tilsvarende for raske, voksne frivillige og patienter med CF. Efter dosering to gange dagligt blev *steady-state*-plasmakoncentrationerne af lumacaftor og ivacaftor hos raske personer normalt opnået efter ca. 7 dages behandling med et akkumuleringsforhold på ca. 1,9 for lumacaftor. *Steady-state*-eksposeringen for ivacaftor er lavere end eksposeringen ved dag 1 på grund af CYP3A-induktionsvirkningen af lumacaftor (se pkt. 4.5).

Efter oral administration af lumacaftor 400 mg hver 12. time/ivacaftor 250 mg hver 12. time efter indtagelse af mad var *steady-state*-gennemsnittet ($\pm$ SD) for AUC_{0-12t} og C_{max} hhv. 198 (64,8) μ g·t/ml og 25,0 (7,96) μ g/ml for lumacaftor og 3,66 (2,25) μ g·t/ml og 0,602 (0,304) μ g/ml for ivacaftor. Efter oral administration af ivacaftor alene som 150 mg hver 12. time efter indtagelse af mad var *steady-state*-gennemsnittet ($\pm$ SD) for AUC_{0-12t} og C_{max} hhv. 9,08 (3,20) μ g·t/ml og 1,12 (0,319) μ g/ml.

Absorption

Efter flere orale dosisadministrationer af lumacaftor øgedes eksposeringen af lumacaftor generelt proportionelt med dosen i intervallet fra 50 mg til 1000 mg hver 24. time. Eksposeringen for lumacaftor var ca. 2,0 gange forhøjet, når det blev givet sammen med fedtholdig mad, sammenlignet med fastende tilstande. Median (interval) T_{max} for lumacaftor er ca. 4,0 timer (2,0; 9,0) efter indtagelse af mad.

Efter flere orale dosisadministrationer af ivacaftor i kombination med lumacaftor øgedes eksposeringen af ivacaftor generelt med dosis fra 150 mg hver 12. time til 250 mg hver 12. time. Eksposeringen for ivacaftor, når det blev givet i kombination med lumacaftor, blev ca. forøget 3 gange, når det blev givet sammen med fedtholdig mad til raske frivillige. Derfor skal lumacaftor/ivacaftor administreres sammen med fedtholdig mad. Median (interval) T_{max} for ivacaftor er ca. 4,0 timer (2,0; 6,0) efter indtagelse af mad.

Fordeling

Lumacaftor er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner, primært til albumin. Efter oral administration af 400 mg hver 12. time hos patienter med CF efter indtagelse af mad blev de typiske tilsyneladende fordelingsvoluminer for de centrale og perifere compartments [variationskoefficient som procent (CV)] estimeret til at være hhv. 23,5 l (48,7 %) og 33,3 l (30,5 %).

Ivacaftor er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner, primært til alfa 1-syre-glykoprotein og albumin. Efter oral administration af ivacaftor 250 mg hver 12. time i kombination med lumacaftor blev de typiske tilsyneladende fordelingsvoluminer for de centrale og perifere compartments (CV) estimeret til at være hhv. 95,0 l (53,9 %) og 201 l (26,6 %).

In vitro-studier indikerer, at lumacaftor er et substrat for brystcancerresistensprotein (BCRP).

Biotransformation

Lumacaftor metaboliseres ikke i udtalt grad hos mennesker, og størstedelen af lumacaftor udskilles uændret i fæces. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer, at lumacaftor primært metaboliseres via oxidation og glukuronidation.

Ivacaftor metaboliseres i udtalt grad hos mennesker. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer, at ivacaftor primært metaboliseres af CYP3A. M1 og M6 er de to væsentligste metabolitter af ivacaftor hos

mennesker. M1 har ca. en sjettedel af ivacaftors styrke og anses for at være farmakologisk aktivt. M6 har under 1/50 af ivacaftors styrke og anses ikke for at være farmakologisk aktivt.

Elimination

Efter oral administration af lumacaftor udskilles størstedelen af lumacaftor (51 %) uændret i fæces. Der var en ubetydelig udskillelse af lumacaftor som uændret lægemiddel i urinen. Den tilsyneladende terminale halveringstid er ca. 26 timer. Den typiske tilsyneladende clearance, CL/F (CV), for lumacaftor blev estimeret til at være 2,38 l/t (29,4 %) for patienter med CF.

Efter oral administration af ivacaftor alene elimineres størstedelen af ivacaftor (87,8 %) i fæces efter metabolisk konvertering. Der var en ubetydelig udskillelse af ivacaftor i urinen som uændret stof. Hos raske personer er halveringstiden for ivacaftor, når det gives sammen med lumacaftor, ca. 9 timer. Den typiske CL/F (CV) for ivacaftor, når det blev givet i kombination med lumacaftor, blev estimeret til at være 25,1 l/t (40,5 %) for patienter med CF.

Specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Efter flere doser af lumacaftor/ivacaftor i 10 dage havde personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) højere eksponeringer (AUC_{0-12t} med 50 % og C_{max} med ca. 30 %), sammenlignet med raske personer med demografisk match. En let nedsat leverfunktions (Child-Pugh klasse A, score 5 til 6) påvirkning af lumacaftors farmakokinetik, når det gives i kombination med ivacaftor, er ikke undersøgt, men forhøjelsen i eksponeringen forventes at være under 50 %.

Der er ikke foretaget studier af patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15), men eksponeringen forventes at være højere end for patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med lumacaftor/ivacaftor hos patienter med nedsat nyrefunktion. I et farmakokinetisk studie hos mennesker med lumacaftor alene var der minimal elimination af ivacaftor og dets metabolitter i urinen (kun 8,6 % af den totale radioaktivitet blev genfundet i urinen, med 0,18 % som uændret udgangsstof). I et farmakokinetisk studie hos mennesker med ivacaftor alene var der minimal elimination af ivacaftor og dets metabolitter i urinen (kun 6,6 % af den totale radioaktivitet blev genfundet i urinen). En populationsfarmakokinetisk analyse af clearance over for kreatininclearance viser ingen tendens for personer med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Ældre

Lumacaftor/ivacaftors sikkerhed og virkning hos patienter i alderen 65 år og ældre er ikke evalueret.

Køn

Kønnets indvirkning på lumacaftors farmakokinetik blev evalueret ved hjælp af en populationsfarmakokinetisk analyse af data fra kliniske studier med lumacaftor givet i kombination med ivacaftor. Resultaterne indikerer ingen klinisk relevant forskel i farmakokinetiske parametre for lumacaftor eller ivacaftor mellem mænd og kvinder. Ingen dosisjustering er nødvendig baseret på køn.

Pædiatrisk population

Eksponeringerne er sammenlignelige mellem voksne og den pædiatriske population baseret på populationsfarmakokinetisk analyse som vist i tabel 11:

Tabel 11: Gennemsnitlig (SD) eksponering for lumacaftor og ivacaftor pr. aldersgruppe

Aldersgruppe	Vægt	Dosis	Gennemsnitlig lumacaftor (SD) AUC _{ss} (µg·t/ml)	Gennemsnitlig ivacaftor (SD) AUC _{ss} (µg·t/ml)
Patienter i alderen 1 til <2 år	7 kg til <9 kg N=1	lumacaftor 75 mg/ivacaftor 94 mg hver 12. time	234	7,98
	9 kg til <14 kg N=44	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg hver 12. time	191 (40,6)	5,35 (1,61)
	≥14 kg N=1	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg hver 12. time	116	5,82
Patienter i alderen 2 til 5 år	<14 kg N=20	lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg hver 12. time	180 (45,5)	5,92 (4,61)
	≥14 kg N=42	lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg hver 12. time	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Patienter i alderen 6 til <12 år	N=62	lumacaftor 200 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patienter i alderen 12 til <18 år	N=98	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time	241 (61,4)	3,90 (1,56)
Patienter i alderen 18 år og ældre	N=55	lumacaftor 400 mg/ivacaftor 250 mg hver 12. time	198 (64,8)	3,66 (2,25)

Bemærk: Eksponeringer for patienter under 18 år er fra populationsfarmakokinetiske analyser. Eksponeringer for voksne patienter er fra non-kompartmentale analyser.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Lumacaftor

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der er ikke udført specifikke studier for at evaluere det fototoksiske potentiale af lumacaftor, men evaluering af tilgængelige non-kliniske og kliniske data tyder ikke på et fototoksisk potentiale.

Ivacaftor

I studier med gentagne doser blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad (> 25, > 45 og > 35 gange for hhv. mus, rotter og hunde), når det administreres som Orkambi. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans. Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Sikkerhedsfarmakologi

Ivacaftor udløste en koncentrationsafhængig hæmmende virkning på hERG (humant ether-à-go-go-relateret gen) tilbageløbsstrøm med en IC₁₅ på 5,5 µM, sammenlignet med C_{max} (1,5 µM) for ivacaftor ved den terapeutiske dosis for lumacaftor/ivacaftor. Der blev imidlertid ikke observeret nogen ivacaftor-induceret QT-forlængelse i et telemetristudie med hunde ved enkeltdoser op til 60 mg/kg eller i EKG-målinger fra studier med gentagne doser på op til 1 års varighed ved et dosisniveau på 60 mg/kg/dag hos hunde (C_{max} efter 365 dage = 36,2 til 47,6 µM). Ivacaftor udløste en dosisrelateret, men forbigående forhøjelse i blodtryksparametre hos hunde ved orale enkeltdoser op til 60 mg/kg (se pkt. 5.1).

Drægtighed og fertilitet

Ivacaftor var ikke teratogent ved oral dosering til drægtige rotter og kaniner i løbet af organogenesestadiet af føtal udvikling ved doser, der var ca. hhv. 7 gange (ivacaftor- og metaboliteksposering) og 46 gange eksposeringen for ivacaftor hos mennesker ved den terapeutiske dosis af lumacaftor/ivacaftor. Ved doser, der var toksiske for moderdyret hos rotter, forårsagede ivacaftor reduktioner i føtal legemsvægt, en stigning i forekomsten af variationer i cervikale ribben, hypoplastiske ribben og takkede ribben og sternale uregelmæssigheder, herunder fusioner. Betydningen af disse fund for mennesker er ukendt.

Ivacaftor reducerede indekssværdier for fertilitet og reproduktionsevne hos han- og hunrotter ved 200 mg/kg/dag (hvilket giver eksposeringer på ca. hhv. 11 og 7 gange eksposeringerne opnået med den maksimalt anbefalede humane dosis af ivacaftorkomponenten af Orkambi, baseret på summen af AUC'er for ivacaftor og dets metabolitter ekstrapoleret fra eksposeringer ved dag 90 ved 150 mg/kg/dag i 6-måneders toksicitetsstudiet med gentagne doser og eksposering på gestationsdag 17 i pilotstudiet af embryoføtal udvikling for denne dyreart), når hunnerne blev doseret før og i løbet af den tidlige drægtighedsperiode. Der blev ikke observeret nogen virkning på indekssværdier for fertilitet og reproduktionsevne hos hanner og hunner ved ≤ 100 mg/kg/dag (hvilket giver eksposeringer på hhv. ca. 8 og 5 gange eksposeringerne opnået med den maksimalt anbefalede humane dosis af ivacaftorkomponenten af Orkambi, baseret på summen af AUC'er for ivacaftor og dets metabolitter ekstrapoleret fra eksposeringer ved dag 90 ved 100 mg/kg/dag i 6-måneders toksicitetsstudiet med gentagne doser og eksposering på gestationsdag 17 i studiet af embryoføtal udvikling for denne dyreart). Der blev observeret placentaoverførsel af ivacaftor hos drægtige rotter og kaniner.

Peri- og postnatal udvikling

Ivacaftor forårsagede ikke udviklingsdefekter i afkommet fra drægtige rotter, der blev doseret oralt fra drægtighed til fødsel og afvænning ved 100 mg/kg/dag (hvilket gav eksposeringer, der var ca. 4 gange højere end dem, der opnås med den højeste anbefalede humane dosis af ivacaftor-bestanddelen af Orkambi baseret på de sammenlagte AUC'er for ivacaftor og dets metabolitter). Doser over 100 mg/kg/dag førte til overlevelsese- og laktationsindekssværdier, der var hhv. 92 % og 98 % af kontrolværdierne, samt reduktioner i afkommets kropsvægt.

Unge dyr

Katarakt blev observeret hos unge rotter doseret med ivacaftor ved 0,32 gange den maksimalt anbefalede humane dosis, baseret på systemisk eksposering for ivacaftor og dets metabolitter, når det blev administreret sammen med lumacaftor som Orkambi. Der blev ikke observeret katarakt hos fostre fra hunrotter behandlet i løbet af organogenesestadiet af fosterudvikling, hos rotteafkom eksposeret i en vis grad via mælkeindtagelsen før afvænning eller i toksicitetsstudier med gentagne doser med ivacaftor. Den mulige relevans af disse fund for mennesker er ukendt.

Lumacaftor og ivacaftor

Toksicitetsstudier med gentagne doser, der omfattede administration af lumacaftor sammen med ivacaftor, viste ingen speciel risiko for mennesker med hensyn til muligheden for additive og/eller synergistiske toksiciteter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Croscarmellosenatrium
Hydroxymelløseacetatsuccinat
Povidon (K30)

Natriumlaurilsulfat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter opblanding er det blevet vist, at blandingen er stabil i en time.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Orkambi granulat er pakket i et brev af folielaminat [biaksialt orienteret polyethylenterephthalat/polyethylen/folie/polyethylen (BOPET/PE/folie/PE)].

Pakningsstørrelse på 56 (4 mapper med 14 breve i hver) breve.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1059/006

EU/1/15/1059/007

EU/1/15/1059/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2015

Dato for seneste fornyelse: 18. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Nordirland
BT63 5UA
Storbritannien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse:**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES) Baseret på en godkendt protokol skal ansøgeren udføre et studie af langvarig virkning for at sammenligne sygdomsprogression blandt børn med CF homozygot for <i>F508del-CFTR</i> og som er i alderen 1 til 5 år på tidspunktet for påbegyndelse af Orkambi-behandlingen versus sygdomsprogression blandt samtidige matchede kohorter af børn med CF, som aldrig har fået Orkambi-behandling, i tillæg til en longitudinal historisk kohorte.	Interimanalyse: December 2022 Endelig rapport: December 2025

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 100 mg/125 mg filmovertrukne tabletter

lumacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 100 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

112 filmovertrukne tabletter (4 pakninger med 28 tabletter i hver).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1059/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
INDRE ÆSKE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orkambi 100 mg/125 mg filmovertrukne tabletter

lumacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 100 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1059/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletter

lumacaftor/ivacaftor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Morgen
Aften

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE – MULTIPAKNING - MED BLÅ BOKS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 200 mg/125 mg filmovertrukne tabletter

lumacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 112 (4 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1059/001 112 filmovertrukne tabletter (4 pakninger med 28 tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE ÆSKE TIL MULTIPAKNING**

INGEN BLÅ BOKS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orkambi 200 mg/125 mg filmovertrukne tabletter

lumacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter

Komponent af en multipakning. Kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1059/001 112 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletter

lumacaftor/ivacaftor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Morgen

Aften

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i brev

lumacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev med granulat indeholder 100 mg lumacaftor og 125 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat

56 breve

4 enkeltmapper med 14 breve i hver

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Løft her for at åbne

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1059/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Orkambi 100 mg/125 mg granulat

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**MAPPE TIL BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i brev

lumacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev med granulat indeholder 100 mg lumacaftor og 125 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat

14 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**Brugsanvisning**

Bland hele indholdet af et brev med 5 ml "alderssvarende" mosede fødevarer eller væske, der er ved eller under stuetemperatur. Indtag det hele. Anvendes inden for en time efter blanding, umiddelbart før eller efter et fedtholdigt måltid eller en fedtholdig snack.

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Morgen

Aften

Brug doserne til alle 7 dage, inden du starter på en ny mappe.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1059/006

13. BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Orkambi 100 mg/125 mg granulat

lumacaftor/ivacaftor

Oral anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i brev

lumacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev med granulat indeholder 150 mg lumacaftor og 188 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat

56 breve

4 enkeltmapper med 14 breve i hver

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Løft her for at åbne

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1059/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Orkambi 150 mg/188 mg granulat

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**MAPPE TIL BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i brev

lumacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev med granulat indeholder 150 mg lumacaftor og 188 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat

14 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**Brugsanvisning**

Bland hele indholdet af et brev med 5 ml "alderssvarende" mosede fødevarer eller væske, der er ved eller under stuetemperatur. Indtag det hele. Anvendes inden for en time efter blanding, umiddelbart før eller efter et fedtholdigt måltid eller en fedtholdig snack.

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Morgen

Aften

Brug doserne til alle 7 dage, inden du starter på en ny mappe.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1059/007

13. BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Orkambi 150 mg/188 mg granulat

lumacaftor/ivacaftor

Oral anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 75 mg/94 mg granulat i brev

lumacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev med granulat indeholder 75 mg lumacaftor og 94 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat

56 breve

4 enkeltmapper med 14 breve i hver

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Løft her for at åbne

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1059/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Orkambi 75 mg/94 mg granulat

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**MAPPE TIL BREV****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orkambi 75 mg/94 mg granulat i brev

lumacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev med granulat indeholder 75 mg lumacaftor og 94 mg ivacaftor.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat

14 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**Brugsanvisning**

Bland hele indholdet af et brev med 5 ml ”alderssvarende” mosede fødevarer eller væske, der er ved eller under stuetemperatur. Indtag det hele. Anvendes inden for en time efter blanding, umiddelbart før eller efter et fedtholdigt måltid eller en fedtholdig snack.

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Morgen

Aften

Brug doserne til alle 7 dage, inden du starter på en ny mappe.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1059/008

13. BATCHNUMMER

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**BREVE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Orkambi 75 mg/94 mg granulat

lumacaftor/ivacaftor

Oral anvendelse

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Orkambi 100 mg/125 mg filmovertukne tabletter

Orkambi 200 mg/125 mg filmovertukne tabletter

lumacaftor/ivacaftor

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Orkambi
3. Sådan skal du tage Orkambi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Orkambi indeholder to aktive stoffer, lumacaftor og ivacaftor. Det er et lægemiddel, der anvendes til langvarig behandling af cystisk fibrose (CF) hos patienter i alderen 6 år og ældre, som har en specifik ændring (der kaldes en *F508del*-mutation), der påvirker genet for et protein kaldet cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR). Dette protein spiller en vigtig rolle i reguleringen af strømmingen af slim i lungerne. Personer med mutationen vil danne et unormalt CFTR-protein. Cellerne indeholder to kopier af *CFTR*-genet. Orkambi anvendes til patienter, hvor begge kopier er påvirket af *F508del*-mutationen (homozygoter).

Lumacaftor og ivacaftor arbejder sammen for at forbedre funktionen af det unormale CFTR-protein. Lumacaftor øger mængden af tilgængeligt CFTR, og ivacaftor hjælper det unormale protein med at virke mere normalt.

Orkambi kan gøre det lettere for dig at trække vejret ved at forbedre din lungefunktion. Du vil måske også opleve, at du lettere tager på i vægt.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Orkambi

Tag ikke Orkambi

- hvis du er allergisk over for lumacaftor, ivacaftor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Orkambi (angivet i punkt 6),

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Orkambi.

Orkambi bør kun anvendes til patienter, **som har to forekomster af F508del-mutationen i CFTR-genet.**

Kontakt lægen, før du tager Orkambi, hvis du har fået at vide, at du har en **lever- eller nyresygdom**, da det kan være nødvendigt, at lægen justerer din dosis af Orkambi.

Unormale blodprøver af leverfunktionen er blevet observeret med en hyppighed på almindelig hos nogle personer, der har fået Orkambi. Fortæl det straks til lægen, hvis du har nogen af disse symptomer, da de kan være tegn på leverproblemer:

- Smerter eller ubehag i den øvre højre del af maven
- Gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene
- Appetitløshed
- Kvalme eller opkastning
- Mørk urin
- Forvirring

Din læge skal tage nogle blodprøver for at kontrollere din lever, før og mens du tager Orkambi, især i løbet af det første år.

Der er rapporteret depression (herunder selvmordstanker og selvmordsadfærd) hos patienter, mens de har taget Orkambi, som sædvanligvis forekom inden for 3 måneder efter behandlingsstart. Kontakt straks lægen, hvis du (eller en person, som tager dette lægemiddel) oplever et eller flere af de følgende symptomer: nedtrykhed eller ændret humør, angst, følelsesmæssig utilpashed eller tanker om at gøre skade på sig selv eller begå selvmord, som kan være tegn på depression.

Luftvejshændelser, såsom **stakåndethed eller trykken for brystet eller forsnævring af luftvejene**, er set hos patienter, når de startede Orkambi, især hos patienter der har en dårlig lungefunktion. Hvis du har en dårlig lungefunktion, kan din læge overvåge dig nøjere, når du begynder med Orkambi.

Der er blevet observeret **forhøjet blodtryk** hos nogle patienter i behandling med Orkambi. Din læge vil evt. kontrollere dit blodtryk i løbet af behandlingen med Orkambi.

En **unormal tilstand for linsen i øjet** (grå stær) uden nogen påvirkning af synet er blevet bemærket hos nogle børn og unge i behandling med Orkambi og ivacaftor alene (en af komponenterne i Orkambi). Din læge vil muligvis udføre nogle øjenundersøgelser før og under behandlingen med Orkambi.

Orkambi anbefales ikke til patienter, som har gennemgået en **organtransplantation**.

Børn under 6 år

Orkambi tabletter bør ikke anvendes til børn under 6 år. Andre former af dette lægemiddel (granulat i et brev) er bedre egnet til børn under 6 år, spørg lægen eller apotekspersonalet.

Brug af anden medicin sammen med Orkambi

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager nogen af de følgende lægemidler:

- Antibiotika (anvendes til behandling af bakterieinfektioner), f.eks.: telithromycin, clarithromycin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, erythromycin
- Antikonvulsiva (anvendes til behandling af krampeanfald (epileptiske krampeanfald)), f.eks.: phenobarbital, carbamazepin, phenytoin
- Benzodiazepiner (anvendes til behandling af angst, søvnløshed, ophidselse osv.), f.eks.: midazolam, triazolam
- Antimykotika (anvendes til behandling af svampeinfektioner), f.eks.: fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- Immunosuppressive midler (anvendes efter en organtransplantation), f.eks.: ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus
- Naturlægemidler, f.eks.: prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*)
- Antiallergika (anvendes til behandling af allergier og/eller astma), f.eks.: montelukast, fexofenadin
- Antidepressiva (anvendes til behandling af depression), f.eks.: citalopram, escitalopram, sertralin, bupropion
- Antiinflammatoriske lægemidler (anvendes til behandling af betændelse), f.eks.: ibuprofen
- H2-antagonistiske lægemidler (anvendes til reduktion af mavesyre), f.eks.: ranitidin
- Hjerteglykosider (anvendes til behandling af let til moderat kongestivt hjertesvigt og en unormal hjerterytme, der kaldes atrieflimren), f.eks.: digoxin
- Antikoagulantia (anvendes til at forhindre, at der dannes blodpropper, eller at de vokser sig større i blodet og blodårene), f.eks.: warfarin, dabigatran
- Svangerskabsforebyggende midler (anvendes til at forhindre graviditet): orale, injicerbare og implantable svangerskabsforebyggende midler samt svangerskabsforebyggende hudplastre. De kan omfatte ethinyløstradiol, norethindron og andre progestogener. Disse kan ikke betragtes som sikre præventionsmidler, når de gives sammen med Orkambi
- Lægemidler med kortikosteroider (anvendes til behandling af betændelse): methylprednisolon, prednison
- Protonpumpehæmmende lægemidler (anvendes til behandling af gastroøsofageal reflukssygdom og mavesår): omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Orale hypoglykæmiske midler (anvendes til behandling af type 2-diabetes): repaglinid

Der har været rapporter om falsk positive urin-screeningstests for tetrahydrocannabinol (THC – en aktiv komponent i cannabis) hos patienter, der fik Orkambi. Din læge kan anmode om en anden test til at verificere resultaterne.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Hvis det er muligt, kan det være bedst helt at undgå at tage Orkambi under graviditet. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, hvad der er det bedste for dig og dit barn.

Lumacaftor og ivacaftor udskilles i modermælk. Hvis du planlægger at amme, skal du spørge din læge til råds, før du tager Orkambi. Din læge vil beslutte, om det kan anbefales, at du stopper med at amme, eller om du skal stoppe behandlingen med lumacaftor/ivacaftor. Lægen vil opveje barnets fordel ved amningen og din fordel ved behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er blevet rapporteret om svimmelhed hos patienter, der har fået ivacaftor, som er en af Orkambi komponenter, hvilket kunne påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du oplever svimmelhed, bør du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, indtil disse symptomer er forsvundet.

Hvis et barn oplever svimmelhed, mens barnet tager Orkambi, frarådes det, at barnet cykler eller gør andre ting, der kræver fuld opmærksomhed, indtil symptomerne forsvinder.

Orkambi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Orkambi

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis for patienter i alderen 6 år og derover er to tabletter om morgenen og to tabletter om aftenen (med 12 timers mellemrum). Det er i alt fire tabletter om dagen, der skal tages sammen med fedtholdig mad.

Der er forskellige styrker af Orkambi-tabletter til forskellige aldersgrupper. Kontroller, at du har fået den rigtige tablet (nedenunder).

Alder	Tabletter	Dosis	
		Morgen	Aften
6 til <12 år	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tabletter	2 tabletter
12 år og ældre	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tabletter	2 tabletter

Du kan begynde at tage Orkambi på en vilkårlig ugedag.

Hvis du har moderate eller svære problemer med leverfunktionen, kan det være nødvendigt, at din læge reducerer din dosis af Orkambi, da din lever ikke vil udskille Orkambi så hurtigt som hos personer med normal leverfunktion.

- **Moderate leverproblemer:** dosis kan reduceres til to tabletter om morgenen og en tablet om aftenen
- **Svære leverproblemer:** dosis kan reduceres til en tablet om morgenen og en tablet om aftenen. Din læge kan eventuelt beslutte, at du skal tage lægemidlet mindre hyppigt, alt efter hvordan du reagerer på det, og hvor godt du tåler det.

Indgivelsesmåde

Orkambi er til oral anvendelse. Slug tabletterne hele. Tabletterne må ikke tygges, knækkes eller opløses.

Det er vigtigt at tage Orkambi sammen med fedtholdig mad, så du opnår det rigtige niveau af lægemidlet i din krop. Der skal indtages et fedtholdigt måltid eller en fedtholdig snack lige før eller lige efter Orkambi tages. Måltider og snacks, der anbefales i retningslinjerne for CF, eller måltider, der

anbefales i generelle retningslinjer for ernæring, har et tilstrækkeligt fedtindhold. Eksempler på fedtholdige måltider eller snacks er måltider eller snacks, der laves med smør eller olie eller indeholder æg. Eksempler på andre fedtholdige fødevarer:

- ost, sødmælk, sødmælksprodukter
- kød, fed fisk
- avocado, hummus, soyabaserede produkter (tofu)
- energibarer eller -drikke

Hvis du har taget for meget Orkambi

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for rådgivning. Hvis det er muligt, skal du medbringe din medicin og denne indlægsseddel. Du kan opleve bivirkninger, herunder bivirkninger, som nævnes i punkt 4 nedenfor.

Hvis du har glemt at tage Orkambi

Tag den glemte dosis sammen med fedtholdig mad, hvis der er gået under 6 timer fra den glemte dosis. Ellers skal du vente indtil den næste planlagte dosis, som du normalt ville gøre. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for denglemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Orkambi

Du skal blive ved med at tage lægemidlet efter lægens anvisning, selv hvis du har det godt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De bivirkninger, der er rapporteret med Orkambi og ivacaftor alene (et af de aktive stoffer i Orkambi), er opstillet nedenfor og kan forekomme, når Orkambi anvendes.

Alvorlige bivirkninger for Orkambi omfatter forhøjede niveauer af leverenzymen i blodet, leverskader og forværring af eksisterende svær leversygdom. Forværringen af leverfunktionen kan være dødelig. Disse alvorlige bivirkninger er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af de følgende symptomer:

- smerter eller ubehag i den øverste højre del af maveregionen
- huden eller det hvide i øjnene bliver gulligt
- appetitløshed
- kvalme eller opkastning
- forvirring
- mørk urin

Depression

Tegn på dette omfatter nedtrykthed eller ændret humør, angst, følelsesmæssig utilpashed.

Fortæl det straks til lægen, hvis du har et eller flere af disse symptomer.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- hoste med opspyt
- tilstoppet næse
- stakåndethed
- hovedpine
- mavesmerter
- diarré
- øget spytproduktion
- kvalme
- forkølelse*
- svimmelhed*
- ændrede bakterietyper i dit slim*

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- trykken for brystet
- forsnævring af luftvejene
- tilstoppede bihuler*
- tilstoppet eller rindende næse
- infektion i de øvre luftveje
- ondt i halsen
- rødme i halsen*
- udslæt
- luftafgang
- opkastning
- forhøjet niveau af et enzym i blodet (kreatinphosphokinase)
- forhøjede leverenzymværdier, som kan ses i blodprøver
- uregelmæssig menstruation (menses) eller menstruationssmerter
- ørepine, ørebesvær*
- ringen for ørerne*
- rødme inde i ørerne*
- sygdom i det indre øre (svimmelhed eller følelse af at snurre rundt)*
- knude i brystet*

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- unormal menstruation, herunder udebleven eller sjælden menses, eller hyppigere eller kraftigere menstruationsblødning
- forhøjet blodtryk
- propper i ørerne*
- brystbetændelse*
- brystforstørrelse hos mænd*
- ændringer eller smerter i brystvorter*

*Bivirkninger observeret for ivacaftor alene.

Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger

Bivirkninger observeret hos børn svarer til de bivirkninger, der er observeret hos voksne og unge. Der er imidlertid hyppigere blevet observeret forhøjede leverenzym hos yngre børn end hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken/blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Orkambi indeholder:

Aktive stoffer: lumacaftor og ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg filmovertukne tabletter:

Hver filmovertukket tablet indeholder 100 mg lumacaftor og 125 mg ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg filmovertukne tabletter:

Hver filmovertukket tablet indeholder 200 mg lumacaftor og 125 mg ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg filmovertukne tabletter og Orkambi 200 mg/125 mg filmovertukne tabletter:

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletkerne: cellulose, mikrokrySTALLinsk, croscarmellosenatrium, hypromelloseacetat-succinat, povidon (K30), natriumlaurilsulfat og magnesiumstearat (se punkt 2 "Orkambi indeholder natrium").
- Tabletovertæk: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol 3350, talcum, carmin (E120), brilliant blue FCF aluminium lake (E133) og indigocarmin aluminium lake (E132).
- Prægeblæk: shellac, jernoxid, sort (E172), propylenglycol og ammoniumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Orkambi 100 mg/125 mg filmovertukne tabletter

Orkambi 100 mg/125 mg filmovertukne tabletter (tabletter) er lyserøde, ovale tabletter (dimensioner 14 × 7,6 × 4,9 mm) præget med "1V125" i sort blæk på den ene side.

Orkambi 100 mg/125 mg fås i pakninger indeholdende 112 filmovertukne tabletter (4 pakninger med 28 filmovertukne tabletter).

Orkambi 200 mg/125 mg filmovertukne tabletter

Orkambi 200 mg/125 mg filmovertukne tabletter (tabletter) er lyserøde, ovale tabletter (dimensioner 14 × 8,4 × 6,8 mm) præget med "2V125" i sort blæk på den ene side.

Orkambi 200 mg/125 mg fås i multipakninger indeholdende 112 filmovertukne tabletter (4 pakninger med 28 filmovertukne tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ireland
Tlf.: +353 (0)1 761 7299

Fremstiller

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Nordirland
BT63 5UA
Storbritannien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Italia

Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Indlægsseddel: Information til patienten

Orkambi 75 mg/94 mg granulat i brev
Orkambi 100 mg/125 mg granulat i brev
Orkambi 150 mg/188 mg granulat i brev
lumacaftor/ivacaftor

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Orkambi
3. Sådan skal dit barn tage Orkambi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Orkambi indeholder to aktive stoffer, lumacaftor og ivacaftor. Det er et lægemiddel, der anvendes til langvarig behandling af cystisk fibrose (CF) hos patienter i alderen 1 år og ældre, som har en specifik ændring (der kaldes en *F508del*-mutation), der påvirker genet for et protein kaldet cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR). Dette protein spiller en vigtig rolle i reguleringen af strømmingen af slim i lungerne. Personer med mutationen vil danne et unormalt CFTR-protein. Cellerne indeholder to kopier af *CFTR*-genet. Orkambi anvendes til patienter, hvor begge kopier er påvirket af *F508del*-mutationen (homozygoter).

Lumacaftor og ivacaftor arbejder sammen for at forbedre funktionen af det unormale CFTR-protein. Lumacaftor øger mængden af tilgængeligt CFTR, og ivacaftor hjælper det unormale protein med at virke mere normalt.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Orkambi

Brug ikke Orkambi

- hvis dit barn er allergisk over for lumacaftor, ivacaftor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Orkambi (angivet i punkt 6),

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt dit barns læge eller apotekspersonalet, før dit barn tager Orkambi.

Orkambi bør kun anvendes til patienter, **som har to forekomster af *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet.**

Kontakt dit barns læge, før dit barn tager Orkambi, hvis du har fået at vide, at dit barn har en **lever- eller nyresygdom**, da det kan være nødvendigt, at lægen justerer dosis af Orkambi.

Unormale blodprøver af leverfunktionen er blevet observeret med en hyppighed på almindelig hos nogle personer, der har fået Orkambi. Fortæl det straks til dit barns læge, hvis dit barn har nogen af disse symptomer, da de kan være tegn på leverproblemer:

- Smerter eller ubehag i den øvre højre del af maven
- Gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene
- Appetitløshed
- Kvalme eller opkastning
- Mørk urin
- Forvirring

Dit barns læge skal tage nogle blodprøver for at kontrollere dit barns lever, før og mens hun/han tager Orkambi, især i løbet af det første år.

Der er rapporteret depression (herunder selvmordstanker og selvmordsadfærd) hos patienter, mens de har taget Orkambi, som sædvanligvis forekom inden for 3 måneder efter behandlingsstart. Kontakt straks lægen, hvis du (eller en person, som tager dette lægemiddel) oplever et eller flere af de følgende symptomer: nedtrykthed eller ændret humør, angst, følelsesmæssig utilpashed eller tanker om at gøre skade på sig selv eller begå selvmord, som kan være tegn på depression.

Luftvejshændelser, såsom **stakåndethed eller trykken for brystet eller forsnævring af luftvejene**, er set hos patienter, når de startede Orkambi, især hos patienter der har en dårlig lungefunktion. Hvis dit barn har en dårlig lungefunktion, kan dit barns læge overvåge dit barn nøjere, når hun/han begynder med Orkambi.

Der er blevet observeret **forhøjet blodtryk** hos nogle patienter i behandling med Orkambi. Dit barns læge vil evt. kontrollere dit barns blodtryk i løbet af behandlingen med Orkambi.

En **unormal tilstand for linsen i øjet** (grå stær) uden nogen påvirkning af synet er blevet bemærket hos nogle børn og unge i behandling med Orkambi og ivacaftor alene (en af komponenterne i Orkambi).

Dit barns læge kan udføre nogle øjenundersøgelser før og under behandlingen med Orkambi.

Orkambi anbefales ikke til patienter, som har gennemgået en **organstransplantation**.

Børn under 1 år

Det er ukendt, om Orkambi er sikkert eller effektivt til børn under 1 år. Derfor bør Orkambi ikke anvendes til børn under 1 år.

Brug af anden medicin sammen med Orkambi

Fortæl altid dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Du skal især fortælle det til lægen, hvis dit barn tager nogen af de følgende lægemidler:

- Antibiotika (anvendes til behandling af bakterieinfektioner), f.eks.: telithromycin, clarithromycin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, erythromycin
- Antikonvulsiva (anvendes til behandling af krampeanfald (epileptiske krampeanfald)), f.eks.: phenobarbital, carbamazepin, phenytoin
- Benzodiazepiner (anvendes til behandling af angst, søvnløshed, ophidselse osv.), f.eks.: midazolam, triazolam
- Antimykotika (anvendes til behandling af svampeinfektioner), f.eks.: fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- Immunosuppressive midler (anvendes efter en organtransplantation), f.eks.: ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus
- Naturlægemidler, f.eks.: prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*)
- Antiallergika (anvendes til behandling af allergier og/eller astma), f.eks.: montelukast, fexofenadin
- Antidepressiva (anvendes til behandling af depression), f.eks.: citalopram, escitalopram, sertralin, bupropion
- Antiinflammatoriske lægemidler (anvendes til behandling af betændelse), f.eks.: ibuprofen
- H2-antagonistiske lægemidler (anvendes til reduktion af mavesyre), f.eks.: ranitidin
- Hjerteglykosider (anvendes til behandling af let til moderat kongestivt hjertesvigt og en unormal hjerterytme, der kaldes atrieflimren), f.eks.: digoxin
- Antikoagulantia (anvendes til at forhindre, at der dannes blodpropper, eller at de vokser sig større i blodet og blodårene), f.eks.: warfarin, dabigatran
- Svangerskabsforebyggende midler (anvendes til at forhindre graviditet): orale, injicerbare og implantable svangerskabsforebyggende midler samt svangerskabsforebyggende hudplastre. De kan omfatte ethinyløstradiol, norethindron og andre progestogener. Disse kan ikke betragtes som sikre præventionsmidler, når de gives sammen med Orkambi
- Lægemidler med kortikosteroider (anvendes til behandling af betændelse): methylprednisolon, prednison
- Protonpumpehæmmende lægemidler (anvendes til behandling af gastroøsofageal reflukssygdom og mavesår): omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Orale hypoglykæmiske midler (anvendes til behandling af type 2-diabetes): repaglinid

Der har været rapporter om falsk positive urin-screeningstests for tetrahydrocannabinol (THC – en aktiv komponent i cannabis) hos patienter, der fik Orkambi. Dit barns læge kan anmode om en anden test til at verificere resultaterne.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er blevet rapporteret om svimmelhed hos patienter, der har fået ivacaftor, som er en af Orkambis komponenter, hvilket kunne påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Hvis et barn oplever svimmelhed, mens barnet tager Orkambi, frarådes det, at barnet cykler eller gør andre ting, der kræver fuld opmærksomhed, indtil symptomerne forsvinder.

Orkambi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal dit barn tage Orkambi

Giv altid dit barn lægemidlet nøjagtigt efter dit barns læges anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dit barns læge vil fastsætte den korrekte dosis til dit barn. Dit barn skal blive ved med at bruge alle andre lægemidler, medmindre lægen fortæller dit barn, at han/hun skal holde op med at bruge et eller flere af dem.

Anbefalet dosis

Den anbefalede dosis for patienter i alderen 1 år og derover er angivet i tabellen nedenfor. Orkambi skal tages om morgenen og om aftenen (med 12 timers mellemrum) sammen med fedtholdig mad.

Der er forskellige styrker af Orkambi i henhold til barnets alder og vægt. Kontroller, at dit barn har fået den rigtige dosis (nedenunder).

Alder	Vægt	Præparat	Dosis	
			Morgen	Aften
1 til <2 år	7 kg til <9 kg	Orkambi 75 mg/94 mg granulat i brev	1 brev	1 brev
	9 kg til <14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulat i brev	1 brev	1 brev
	≥14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg granulat i brev	1 brev	1 brev
2 til 5 år	<14 kg	Orkambi 100 mg/125 mg granulat i brev	1 brev	1 brev
	≥14 kg	Orkambi 150 mg/188 mg granulat i brev	1 brev	1 brev

Hvis dit barn har moderate eller svære problemer med leverfunktionen, kan det være nødvendigt, at dit barns læge reducerer dosis af Orkambi, da dit barns lever ikke vil udskille Orkambi så hurtigt som hos børn med normal leverfunktion.

- **Moderate leverproblemer:** dosis kan reduceres til et brev pr. dag om morgenen og et brev hver anden dag om aftenen
- **Svære leverproblemer:** dosis kan reduceres til et brev pr. dag eller mindre hyppigt om morgenen. Der bør ikke gives en dosis om aftenen.

Indgivelsesmåde

Orkambi er til oral anvendelse.

Hvert brev er kun til engangsbrug.

Du kan begynde med at give dit barn Orkambi på en vilkårlig ugedag.

Sådan giver du Orkambi granulat til dit barn

- Hold brevet med granulat, så klippelinjen er øverst.
- Ryst brevet forsigtigt, så indholdet lægger sig i bunden.
- Riv eller klip langs klippelinjen for at åbne brevet.
- Bland hele brevets indhold med en teskefuld (5 ml) ”alderssvarende” mosede fødevarer eller væske. Maden eller væsken skal have stuetemperatur eller være kold. Eksempler på alderssvarende mosede fødevarer eller væsker er purerede frugter eller grøntsager, yoghurt med smag, æblemos, vand, mælk, modernælk, modernælkserstatning eller juice.
- Efter opblanding skal du straks give blandingen til barnet. Hvis dette ikke er muligt, skal barnet have blandingen inden for en time. Sørg for, at barnet indtager hele blandingen straks.
- Barnet skal have fedtholdig mad lige før eller lige efter indtagelse af medicinen (se eksempler nedenfor).

Det er vigtigt at tage Orkambi sammen med fedtholdig mad, så barnet opnår det rigtige niveau af lægemidlet i kroppen. Måltider og snacks, der anbefales i retningslinjerne for CF, eller måltider, der anbefales i generelle retningslinjer for ernæring, har et tilstrækkeligt fedtindhold. Eksempler på fedtholdige måltider eller snacks er måltider eller snacks, der laves med smør eller olie eller indeholder æg. Eksempler på andre fedtholdige fødevarer:

- ost, modernælk, modernælkserstatning, sødmælk, sødmælksprodukter
- kød, fed fisk
- avocado, hummus, soyabaserede produkter (tofu)
- energibarer eller -drikke

Hvis dit barn har taget for meget Orkambi

Kontakt dit barns læge eller apotekspersonalet for rådgivning. Hvis det er muligt, skal du medbringe dit barns medicin og denne indlægsseddel. Dit barn kan opleve bivirkninger, herunder bivirkninger, som nævnes i punkt 4 nedenfor.

Hvis du har glemt at give dit barn Orkambi

Giv den glemte dosis sammen med fedtholdig mad, hvis der er gået under 6 timer fra den glemte dosis. Ellers skal du vente indtil den næste planlagte dosis, som du normalt ville gøre. Du må ikke give dit barn en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at give dit barn Orkambi

Giv Orkambi til dit barn så længe dit barns læge anbefaler det. Du må ikke stoppe, medmindre dit barns læge fortæller dig det. Du skal blive ved med at give lægemidlet efter lægens anvisning, selv hvis dit barn har det godt.

Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De bivirkninger, der er rapporteret med Orkambi og ivacaftor alene (et af de aktive stoffer i Orkambi), er opstillet nedenfor og kan forekomme, når Orkambi anvendes.

Alvorlige bivirkninger for Orkambi omfatter forhøjede niveauer af leverenzymen i blodet, leverskader og forværring af eksisterende svær leversygdom. Forværringen af leverfunktionen kan være dødelig. Disse alvorlige bivirkninger er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).

Fortæl det straks til dit barns læge, hvis han/hun får nogen af disse symptomer:

- smerter eller ubehag i den øverste højre del af maveregionen
- huden eller det hvide i øjnene bliver gulligt
- appetitløshed
- kvalme eller opkastning
- forvirring
- mørk urin

Depression

Tegn på dette omfatter nedtrykthed eller ændret humør, angst, følelsesmæssig utilpashed.

Fortæl det straks til lægen, hvis du har et eller flere af disse symptomer.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- hoste med opspyt
- tilstoppet næse
- stakåndethed
- hovedpine
- mavesmerter
- diarré
- øget spytproduktion
- kvalme
- forkølelse*
- svimmelhed*
- ændrede bakterietyper i barnets slim*

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- trykken for brystet
- forsnævring af luftvejene
- tilstoppede bihuler*
- tilstoppet eller rindende næse
- infektion i de øvre luftveje
- ondt i halsen
- rødme i halsen*
- udslæt
- luftafgang
- opkastning
- forhøjet niveau af et enzym i blodet (kreatinphosphokinase)
- forhøjede leverenzymværdier, som kan ses i blodprøver
- uregelmæssig menstruation (menses) eller menstruationssmerter
- ørepine, ørebesvær*
- ringen for ørerne*
- rødme inde i ørerne*
- sygdom i det indre øre (svimmelhed eller følelse af at snurre rundt)*
- knude i brystet*

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- unormal menstruation, herunder udebleven eller sjældne menses, eller hyppigere eller kraftigere menstruationsblødning
- forhøjet blodtryk
- propper i ørerne*

- brystbetændelse*
- brystforstørrelse hos mænd*
- ændringer eller smerter i brystvorter*

*Bivirkninger observeret for ivacaftor alene.

Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger

Bivirkninger observeret hos børn svarer til de bivirkninger, der er observeret hos voksne og unge. Der er imidlertid hyppigere blevet observeret forhøjede leverenzymmer hos yngre børn end hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med dit barns læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken/brevet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Orkambi indeholder:

Aktive stoffer: lumacaftor og ivacaftor.

Orkambi 75 mg/94 mg granulat i brev:

Hvert brev indeholder 75 mg lumacaftor og 94 mg ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg granulat i brev:

Hvert brev indeholder 100 mg lumacaftor og 125 mg ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granulat i brev:

Hvert brev indeholder 150 mg lumacaftor og 188 mg ivacaftor.

Øvrige indholdsstoffer: cellulose, mikrokrySTALLinsk; croscarmellosenatrium, hypromelloseacetat-succinat, povidon (K30) og natriumlaurylsulfat (se punkt 2 "Orkambi indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Orkambi granulat er hvidt til off-white.

Granulatet leveres i breve.

Pakningsstørrelse på 56 breve (indeholder 4 enkeltmapper med 14 breve i hver)

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Irland
Tlf.: +353 (0)1 761 7299

Fremstiller

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Norderland
BT63 5UA
Storbritannien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.