VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Orkambi 100 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur
Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Orkambi 100 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lumacaftor og 125 mg af ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af lumacaftor og 125 mg af ivacaftor.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Orkambi 100 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

Bleikar, sporöskjulaga töflur (málin eru 14 × 7,6 × 4,9 mm) með áletruninni „1V125“ með svörtu bleki á annarri hliðinni.

Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

Bleikar, sporöskjulaga töflur (málin eru 14 × 8,4 × 6,8 mm) með áletruninni „2V125“ með svörtu bleki á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Orkambi töflur eru ætlaðar til meðferðar við slímseigjusjúkdómi (e. cystic fibrosis (CF)) hjá sjúklingum 6 ára og eldri sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á CFTR-geninu (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Orkambi skal eingöngu ávísað af læknum sem hafa reynslu af meðferð slímseigjusjúkdóms. Ef arfgerð sjúklingsins er óþekkt skal beita nákvæmri og viðurkenndri arfgerðargreiningaraðferð til þess að staðfesta að um *F508del* stökkbreytinguna sé að ræða á báðum samsætum *CFTR* gensins.

Skammtar

Tafla 1: Ráðleggingar um skömmtun Orkambi fyrir sjúklinga 6 ára og eldri

Aldur	Skammtur	Heildarskammtur á sólarhring
6 til 11 ára	Tvær töflur sem innihalda 100 mg af lumacaftori/125 mg af ivacaftori á 12 klukkustunda fresti	400 mg af lumacaftori/ 500 mg af ivacaftori
12 ára og eldri	Tvær töflur sem innihalda 200 mg af lumacaftori/125 mg af ivacaftori á 12 klukkustunda fresti	800 mg af lumacaftori/ 500 mg af ivacaftori

Sjúklingar geta byrjað meðferð á hvaða vikudegi sem er.
Lyfið á að taka með mat sem inniheldur fitu. Neyta skal máltíðar eða millibita sem inniheldur fitu rétt áður eða rétt eftir að lyfið er tekið inn (sjá kafla 5.2).

Skammtur sem gleymist
Ef minna en 6 klukkustundir eru liðnar síðan skammtur gleymdist, skal taka skammtinn sem átti að taka með mat sem inniheldur fitu. Ef meira en 6 klukkustundir eru liðnar skal segja sjúklingnum að bíða fram að næsta áætluðum skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Samhliða notkun CYP3A-hemla
Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg þegar meðferð með CYP3A-hemlum er hafin hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Orkambi. Hins vegar, þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með öflugum CYP3A-hemlum, skal minnka skammtinn í eina töflu á sólarhring (hjá sjúklingum 6 til 11 ára 100 mg af lumacaftori/125 mg af ivacaftori; hjá sjúklingum 12 ára og eldri 200 mg af lumacaftori/125 mg af ivacaftori) fyrstu viku meðferðar til þess að upphafsverkun lumacaftors nái jafnvægi. Eftir að þessu tímabili lýkur skal halda áfram meðferð með ráðlögðum sólarhringsskammti.

Ef gert er hlé á meðferð í meira en eina viku og meðferð síðan hafin aftur meðan á meðferð með öflugum CYP3A-hemlum stendur skal minnka skammtinn í eina töflu á sólarhring (hjá sjúklingum 6 til 11 ára 100 mg af lumacaftori/125 mg af ivacaftori; hjá sjúklingum 12 ára og eldri 200 mg af lumacaftori/125 mg af ivacaftori) fyrstu vikuna eftir að meðferð er hafin að nýju. Eftir að þessu tímabili lýkur skal halda áfram meðferð með ráðlögðum sólarhringsskammti (sjá kafla 4.5).

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi
Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 ml/mín. eða minni) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B), er mælt með því að minnka skammtinn.

Engin reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C), en búist er við að útsetning fyrir lyfinu sé meiri en hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Því skal eftir mat á áhættu og ávinningi meðferðar nota Orkambi með varúð og minni skammti hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Sjá aðlögun skammta fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi í töflu 2.

Tafla 2: Ráðleggingar um skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

Skert lifrarstarfsemi	Skammtaaðlögun	Heildarskammtur á sólarhring
Væg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A)	Engin skammtaaðlögun	*Fyrir sjúklinga 6 til 11 ára* 400 mg af lumacaftori + 500 mg af ivacaftori *Fyrir sjúklinga 12 ára og eldri* 800 mg af lumacaftori + 500 mg af ivacaftori
Miðlungsmikil skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B)	*Fyrir sjúklinga á aldrinum 6 til 11 ára* 2 töflur 100 mg/125 mg að morgni + 1 tafla 100 mg/125 mg að kvöldi (12 klst. síðar) *Fyrir sjúklinga 12 ára og eldri* 2 töflur 200 mg/125 mg að morgni + 1 tafla 200 mg/125 mg að kvöldi (12 klst. síðar)	*Fyrir sjúklinga á aldrinum 6 til 11 ára* 300 mg af lumacaftori + 375 mg af ivacaftori *Fyrir sjúklinga 12 ára og eldri* 600 mg af lumacaftori + 375 mg af ivacaftori
Veruleg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C)	*Fyrir sjúklinga á aldrinum 6 til 11 ára* 1 tafla 100 mg/125 mg að morgni + 1 tafla 100 mg/125 mg að kvöldi (12 klst. síðar) eða minnkaður sólarhringsskammtur *Fyrir sjúklinga 12 ára og eldri* 1 tafla 200 mg/125 mg að morgni + 1 tafla 200 mg/125 mg að kvöldi (12 klst. síðar) eða minnkaður sólarhringsskammtur	*Fyrir sjúklinga á aldrinum 6 til 11 ára* 200 mg af lumacaftori + 250 mg af ivacaftori eða minnkaður sólarhringsskammtur *Fyrir sjúklinga 12 ára og eldri* 400 mg af lumacaftori + 250 mg af ivacaftori eða minnkaður sólarhringsskammtur

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Orkambi hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gefa skal sjúklingum leiðbeiningar um að gleypa töflurnar heilar. Sjúklingar eiga ekki að tyggja, kljúfa eða leysa upp töflurnar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með slímseigjusjúkdóm sem eru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu

Lumacaftor/ivacaftor hefur ekki verkun hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem hafa *F508del* stökkbreytinguna á einni samsætu auk annarrar samsætu með stökkbreytingu sem talin er leiða til skorts á CFTR myndun eða sem sýnir ekki svörun við ivacaftori *in vitro* (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með slímseigjusjúkdóm sem hafa stökkbreytingu sem hefur áhrif á opnun og lokun jónaganga (flokkur III), á *CFTR* geninu

Lumacaftor/ivacaftor hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem hafa stökkbreytingu sem hefur áhrif á opnun og lokun jónaganga (flokkur III) á *CFTR* geninu á einni samsætu, með eða án *F508del* stökkbreytingarinnar á hinni samsætunni. Þar sem útsetning fyrir ivacaftori er mjög verulega minnkuð þegar lyfið er gefið í samsettri meðferð með lumacaftori, skal ekki nota lumacaftor/ivacaftor hjá þessum sjúklingum.

Aukaverkanir á öndunarfæri

Aukaverkanir á öndunarfæri (t.d. óþægindi fyrir brjósti, mæði, berkjukrampi og óeðlileg öndun) voru algengari í upphafi meðferðar með lumacaftori/ivacaftori. Alvarlegar aukaverkanir á öndunarfæri sáust oftar hjá sjúklingum með áætlað prósentuhlutfall fráblásturs á einni sekúndu ($ppFEV_1$) < 40 og geta leitt til þess að stöðva þurfi meðferð með lyfinu. Klínísk reynsla hjá sjúklingum með $ppFEV_1$ < 40 er takmörkuð og mælt er með auknu eftirliti með þessum sjúklingum í upphafi meðferðar (sjá kafla 4.8). Skammvinn lækkun á FEV_1 hefur einnig sést hjá sumum sjúklingum við upphaf meðferðar með lumacaftori/ivacaftori. Engin reynsla er af því að hefja meðferð með lumacaftori/ivacaftori hjá sjúklingum sem eru með versnun einkenna frá öndunarfærum og ekki er mælt með því að hefja meðferð með lumacaftori/ivacaftori hjá sjúklingum sem eru með versnun einkenna frá öndunarfærum.

Áhrif á blóðþrýsting

Hækkaður blóðþrýstingur hefur sést hjá sumum sjúklingum á meðferð með lumacaftori/ivacaftori. Hafa skal reglubundið eftirlit með blóðþrýstingi hjá öllum sjúklingum meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með langt genginn lifrarsjúkdóm

Óeðlileg lifrarstarfsemi, þ.m.t. langt genginn lifrarsjúkdómur, getur verið til staðar hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Greint hefur verið frá versnandi lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm. Greint hefur verið frá vantempraðri lifrarstarfsemi, þ.m.t. lifrarbilun sem leiddi til dauða, hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru með undirliggjandi skorpulifur og/eða háþrýsting í portæð og eru á meðferð með lumacaftori/ivacaftori. Nota skal lumacaftor/ivacaftor með varúð hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm og eingöngu ef talið er að ávinningur vegi þyngra en áhætta. Ef lumacaftor/ivacaftor er notað hjá þessum sjúklingum skal hafa náið eftirlit með þeim í upphafi meðferðar og minnka skal skammtinn (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Aukaverkanir á lifur og gall

Algengt er að tilkynnt hafi verið um hækkaða transamínasa hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru á meðferð með lumacaftori/ivacaftori. Í sumum tilvikum hafa þessar hækkanir verið í tengslum við samhliða hækkanir á heildarbilirúbíni í sermi. Transamínasahækkanir hafa oftar sést hjá börnum en fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Vegna þess að ekki er hægt að útiloka tengsl við lifrarskemmdir er mælt með að gerðar séu rannsóknir á lifrarstarfsemi (ALAT, ASAT og bilirúbíni) áður en meðferð með lumacaftori/ivacaftori er hafin, á 3 mánaða fresti á fyrsta ári meðferðar og árlega eftir það. Hjá sjúklingum með sögu um hækkanir á ALAT, ASAT eða bilirúbíni skal íhuga tíðara eftirlit.

Ef um verulega hækkun á ALAT eða ASAT er að ræða, með eða án bilirúbínhækkunar (annaðhvort ALAT eða ASAT > 5-föld eðlileg efri mörk, eða ALAT eða ASAT > 3-föld eðlileg efri mörk ásamt bilirúbíngildi > 2-föld eðlileg efri mörk og/eða sýnileg gula), skal stöðva gjöf lumacaftors/ivacaftors og hafa náið eftirlit með blóðrannsóknum þar til niðurstöðurnar eru innan eðlilegra marka að nýju. Framkvæma skal ítarlega rannsókn á hugsanlegum orsökum og fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til klínískrar framvindu. Þegar transamínasahækkanir hafa gengið til baka skal íhuga ávinning og áhættu af því að hefja lyfjagjöf að nýju (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Milliverkanir við önnur lyf

Hvarfefni fyrir CYP3A
Lumacaftor er öflugur CYP3A-virkir. Ekki er mælt með notkun samtímis næmum CYP3A hvarfefnum eða CYP3A hvarfefnum sem eru með þröngt meðferðarbil (sjá kafla 4.5).

Ekki skal treysta á getnaðarvarnarhormóna sem örugga getnaðarvörn, þ.m.t. til inntöku, inndælingar, notkunar um húð og ísetningar í vef, séu þeir eru notaðar samtímis Orkambi (sjá kafla 4.5).

Öflugir CYP3A4-virkjar
Ivacaftor er hvarfefni fyrir CYP3A4 og CYP3A5. Því er ekki mælt með notkun samtímis öflugum CYP3A-virkjum (t.d. rifampicíni og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun lumacaftors/ivacaftors hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Ský á augasteini

Greint hefur verið frá tilvikum um ský á augasteini, sem ekki er meðfætt og hefur ekki áhrif á sjón, hjá börnum á meðferð með lumacaftori/ivacaftori og ivacaftori einu sér. Þó að aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum tilvikum (svo sem notkun barkstera eða útsetning fyrir geislun) er ekki hægt að útiloka að mögulega áhættu megi rekja til ivacaftors (sjá kafla 5.3). Mælt er með augnskoðun við upphaf meðferðar og með reglulegu millibili hjá börnum sem byrja á meðferð með lumacaftori/ivacaftori.

Líffæraþegar

Lumacaftor/ivacaftor hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru með slímseigjusjúkdóm og hafa gengist undir líffæraígræðslu. Því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá líffæraþegum. Sjá milliverkanir við ónæmisbælandi lyf í kafla 4.5.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samkvæmt útsetningu fyrir lyfinu og uppgefnum skömmtum eru milliverkanir taldar vera þær sömu fyrir alla styrkleika og öll lyfjaform.

Lumacaftor er öflugur CYP3A-virki og ivacaftor er vægur CYP3A-hemill þegar lyfin eru gefin hvort fyrir sig í einlyfjameðferð. Önnur lyf geta hugsanlega haft áhrif á lumacaftor/ivacaftor þegar þau eru gefin samhliða og lumacaftor/ivacaftor geta einnig haft áhrif á önnur lyf.

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á lumacaftor/ivacaftor

CYP3A-hemlar
Gjöf lumacaftors/ivacaftors samtímis ítrakónazóli, sem er öflugur CYP3-hemill, hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir lumacaftori en jók útsetningu fyrir ivacaftori 4,3-falt. Vegna virkjandi áhrifa lumacaftors á CYP3A við jafnvægi er ekki búist við að nettóútsetning fyrir ivacaftori sé meiri þegar það er gefið samtímis CYP3A-hemli en þegar það er gefið án lumacaftors í 150 mg skammti á 12 klst. fresti, sem er viðurkenndur skammtur af ivacaftori í einlyfjameðferð.

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg við upphaf meðferðar með CYP3A-hemlum hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með lumacaftori/ivacaftori. Hins vegar, þegar meðferð með lumacaftori/ivacaftori er hafin hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með öflugum CYP3A-hemlum, skal aðlaga skammtinn (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð við notkun samhliða miðlungsöflugum eða vægum CYP3A-hemlum.

CYP3A-virkjar
Gjöf lumacaftors/ivacaftors samtímis rifampicíni, öflugs CYP3A-virkis, hafði lágmarksáhrif á útsetningu fyrir lumacaftori, en dró úr útsetningu fyrir ivacaftori (AUC) um 57%. Því er ekki mælt með gjöf lumacaftors/ivacaftors samtímis öflugum CYP3A-virkjum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð við notkun samhliða miðlungsöflugum eða vægum CYP3A-virkjum.

Hugsanleg áhrif lumacaftors/ivacaftors á önnur lyf

CYP3A hvarfefni
Lumacaftor er öflugur CYP3A-virki. Ivacaftor er vægur CYP3A-hemill þegar það er gefið í einlyfjameðferð. Gert er ráð fyrir að nettóverkun meðferðar með lumacaftori/ivacaftori sé öflug CYP3A-virkjun. Því gæti notkun lumacaftors/ivacaftors samhliða CYP3A hvarfefnum dregið úr útsetningu fyrir þessum hvarfefnum (sjá kafla 4.4).

P-gp hvarfefni
In vitro rannsóknir sýna að lumacaftor getur hugsanlega bæði hamlað og virkjað P-gp. Auk þess sýndi klínísk rannsókn á einlyfjameðferð með ivacaftori að ivacaftor er vægur hemill á P-gp. Því gæti samhliða notkun lumacaftors/ivacaftors og P-gp hvarfefna (t.d. dígoxíns) breytt útsetningu fyrir þessum hvarfefnum.

CYP2B6 og CYP2C hvarfefni
Milliverkanir við hvarfefni CYP2B6 og CYP2C hafa ekki verið rannsakaðar *in vivo*. *In vitro* rannsóknir benda til þess að lumacaftor geti hugsanlega virkjað CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, hins vegar hefur einnig orðið vart við hömlun CYP2C8 og CYP2C9 *in vitro*. Auk þess benda *in vitro* rannsóknir til þess að ivacaftor geti hamlað CYP2C9. Því getur samhliða meðferð með lumacaftori/ivacaftori breytt (þ.e. annaðhvort aukið eða minnkað) útsetningu fyrir CYP2C8 og CYP2C9 hvarfefnum, dregið úr útsetningu fyrir CYP2C19 hvarfefnum og dregið verulega úr útsetningu fyrir CYP2B6 hvarfefnum.

Hugsanlegar milliverkanir lumacaftors/ivacaftors við flutningsprótein

In vitro tilraunir sýna að lumacaftor er hvarfefni fyrir BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Gjöf Orkambi samhliða lyfjum sem hamla BCRP getur aukið plasmaþéttni lumacaftors. Lumacaftor er hemill á lífrænu anjónaflutningspróteinin (e. Organic Anion Transporter (OAT)) 1 og 3. Lumacaftor og ivacaftor eru hemlar á BCRP. Gjöf Orkambi samhliða lyfjum sem eru hvarfefni fyrir OAT1/3 og BCRP flutning geta aukið plasmaþéttni slíkra lyfja. Lumacaftor og ivacaftor eru hvorki hemlar á OATP1B1 og OATP1B3 né lífrænu katjónaflutningspróteinin (e. Organic Cation Transporter (OCT)) 1 og 2. Ivacaftor er ekki hemill á OAT1 og OAT3.

Staðfestar milliverkanir og aðrar hugsanlega mikilvægar milliverkanir

Í töflu 3 má sjá staðfest eða áætluð áhrif lumacaftors/ivacaftors á önnur lyf og áhrif annarra lyfja á lumacaftor/ivacaftor. Upplýsingarnar sem koma fram í töflu 3 eru aðallega úr *in vitro* rannsóknum. Ráðleggingarnar sem gefnar eru undir „Klínísk athugasemd“ í töflu 3 eru byggðar á rannsóknum á milliverkunum, klínísku mikilvægi eða áætluðum milliverkunum m.t.t. brotthvarfsferla. Milliverkanir sem hafa mest klínískt mikilvægi eru taldar upp fyrst.

Tafla 3: Staðfestar milliverkanir og aðrar hugsanlega mikilvægar milliverkanir – skammtaráðleggingar fyrir notkun lumacaftors/ivacaftors samhliða öðrum lyfjum

Flokkur samhliða lyfs: **Heiti virks efnis**	**Verkun**	**Klínísk athugasemd**
Samhliða lyf með mest klínískt mikilvægi		
Ofnæmislyf:		
montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Vegna virkjunar á CYP3A/2C8/2C9 af völdum LUM	Engin skammtaaðlögun montelukasts er ráðlögð. Viðhafa skal viðeigandi klínískt eftirlit, eftir því sem við á, þegar lyfið er gefið samhliða lumacaftori/ivacaftori. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir montelukasti, sem getur dregið úr verkun þess.
fexófenadín	↔ LUM, IVA	
	↑ eða ↓ fexófenadín Vegna hugsanlegrar virkjunar eða hömlunar á P-gp	Þörf gæti verið á skammtaaðlögun fexófenadíns til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur breytt útsetningu fyrir fexófenadíni.
Sýklalyf:		
klaritrómýcin, telitrómýcin	↔ LUM ↑ IVA Vegna hömlunar á CYP3A af völdum klaritrómýcins, telitrómýcins	Engin skammtaaðlögun lumacaftors/ivacaftors er ráðlögð þegar meðferð með klaritrómýcini eða telitrómýcini er hafin hjá sjúklingum sem eru að taka lumacaftor/ivacaftor.
	↓ klaritrómýcin, telitrómýcin Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	Minnka skal skammtinn af lumacaftori/ivacaftori í eina töflu á sólarhring á fyrstu viku meðferðar þegar meðferð með lumacaftori/ivacaftori er hafin hjá sjúklingum sem eru að taka klaritrómýcin eða telitrómýcin. Íhuga ætti annan valkost en þessi sýklalyf, svo sem azitrómýcin. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir klaritrómýcini og telitrómýcini, sem getur dregið úr verkun þeirra.

Flokkur samhliða lyfs: **Heiti virks efnis**	**Verkun**	**Klínísk athugasemd**
erytrómýcin	↔ LUM ↑ IVA Vegna hömlunar á CYP3A af völdum erytrómýcins	Engin skammtaaðlögun lumacaftors/ivacaftors er ráðlögð þegar lyfið er gefið samhliða erytrómýcini.
	↓ erytrómýcin Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	Íhuga ætti annan valkost en erytrómýcin, svo sem azitrómýcin. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir erytrómýcini, sem getur dregið úr verkun þess.
Krampaleysandi lyf: karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín	↔ LUM ↓ IVA Vegna virkjunar á CYP3A af völdum þessara krampa-leysandi lyfja	
	↓ karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	Ekki er mælt með samhliða notkun lumacaftors/ivacaftors með þessum krampaleysandi lyfjum. Útsetning fyrir ivacaftori og fyrir krampaleysandi lyfinu getur verið verulega minnkuð, sem getur dregið úr verkun beggja virku efnanna.
Sveppalyf: ítrakónazól*, ketókónazól, posakónazól, vorikónazól	↔ LUM ↑ IVA Vegna hömlunar á CYP3A af völdum þessara sveppalyfja	Engin skammtaaðlögun lumacaftors/ivacaftors er ráðlögð þegar meðferð með þessum sveppalyfjum er hafin hjá sjúklingum sem eru að taka lumacaftor/ivacaftor.
	↓ ítrakónazól, ketókónazól, vorikónazól Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	Minnka skal skammtinn af lumacaftori/ivacaftori í eina töflu á sólarhring á fyrstu viku meðferðar þegar meðferð með lumacaftori/ivacaftori er hafin hjá sjúklingum sem eru að taka þessi sveppalyf.
	↓ posakónazól Vegna virkjunar á UGT af völdum LUM	Ekki er mælt með samhliða notkun lumacaftors/ivacaftors með þessum sveppalyfjum. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum m.t.t. gegnumbrots-sveppasýkinga ef slík lyf eru nauðsynleg. Notkun lumacaftors/ivacaftors getur dregið úr útsetningu fyrir þessum sveppalyfjum, sem getur dregið úr verkun þeirra.

Flokkur samhliða lyfs: **Heiti virks efnis**	**Verkun**	**Klínísk athugasemd**
flúkónazól	↔ LUM ↑ IVA Vegna hömlunar á CYP3A af völdum flúkónazóls	Engin skammtaaðlögun lumacaftors/ivacaftors er ráðlögð þegar lyfið er gefið samhliða flúkónazóli.
	↓ flúkónazól Vegna virkjunar af völdum LUM; úthreinsun flúkónazóls verður aðallega með útskilnaði óbreytts lyfs um nýru, hins vegar hefur orðið vart við lítillega minnkun á útsetningu fyrir flúkónazóli af völdum öflugra virkja	Þörf gæti verið á stærri skammti af flúkónazóli til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir flúkónazóli, sem getur dregið úr verkun þess.
Bólgueyðandi lyf: íbúprófen	↔ LUM, IVA	
	↓ íbúprófen Vegna virkjunar á CYP3A/2C8/2C9 af völdum LUM	Þörf gæti verið á stærri skammti af íbúprófeni til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir íbúprófeni, sem getur dregið úr verkun þess.
Lyf gegn mýkóbakteríum: rifabútín, rifampicín*, rifapentín	↔ LUM ↓ IVA Vegna virkjunar á CYP3A af völdum lyfja gegn mýkóbakteríum	
	↓ rifabútín Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	Ekki er mælt með notkun lumacaftors/ivacaftors samhliða þessum lyfjum gegn mýkóbakteríum. Útsetning fyrir ivacaftori verður minni, sem getur dregið úr verkun lumacaftors/ivacaftors. Þörf gæti verið á stærri skammti af rifabútíni til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir rifabútíni, sem getur dregið úr verkun þess.
	↔ rifampicín, rifapentín	

Flokkur samhliða lyfs: **Heiti virks efnis**	**Verkun**	**Klínísk athugasemd**
Benzódíazepín: mídazólam, tríazólam	↔ LUM, IVA ↓ mídazólam, tríazólam Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	 Ekki er mælt með notkun lumacaftors/ivacaftors samhliða þessum benzódíazepínum. Lumacaftor/ivacaftor dregur úr útsetningu fyrir mídazólami og tríazólami, sem dregur úr verkun þeirra.
Getnaðarvarnar-hormónar: etinýlestradíól, noretindrón og önnur prógestógen	↓ ethinýlestradíól, noretindrón og önnur prógestógen Vegna virkjunar á CYP3A/UGT af völdum LUM	Ekki skal treysta á getnaðarvarnarhormóna sem örugga getnaðarvörn, þ.m.t. til inntöku, inndælingar, notkunar um húð og ísetningar í vef, séu þeir notaðar samtímis lumacaftori/ivacaftori. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir getnaðarvarnarhormónum, sem getur dregið úr verkun þeirra.
Ónæmisbælandi lyf: cýklósporín, everólímus, sírólímus, takrólímus (notuð eftir líffæraígræðslu)	↔ LUM, IVA ↓ cýklósporín, everólímus, sírólímus, takrólímus Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	 Ekki er mælt með notkun lumacaftors/ivacaftors samhliða þessum ónæmisbælandi lyfjum. Lumacaftor/ivacaftor dregur úr útsetningu fyrir þessum ónæmisbælandi lyfjum, sem getur dregið úr verkun þessara ónæmisbælandi lyfja. Notkun lumacaftors/ivacaftors hjá líffæraþegum hefur ekki verið rannsökuð.
Prótónupumpuhemlar: esómeprazól, lansóprazól, ómeprazól	↔ LUM, IVA ↓ esómeprazól, lansóprazól, ómeprazól Vegna virkjunar á CYP3A/2C19 af völdum LUM	 Þörf gæti verið á stærri skammti af prótónupumpuhemlum til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir prótónupumpuhemlum, sem getur dregið úr verkun lumacaftors/ivacaftors.
Jurtalyf: jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)	↔ LUM ↓ IVA Vegna virkjunar á CYP3A af völdum jóhannesarjurtar	Ekki er mælt með notkun lumacaftors/ivacaftors samhliða jóhannesarjurt. Útsetning fyrir ivacaftori verður minni, sem getur dregið úr verkun lumacaftors/ivacaftors.

Flokkur samhliða lyfs: **Heiti virks efnis**	**Verkun**	**Klínísk athugasemd**
Önnur samhliða lyf sem hafa klínískt mikilvægi		
Lyf við hjartsláttaróreglu: dígoxín	↔ LUM, IVA	
	↑ eða ↓ dígoxín Vegna hugsanlegrar virkjunar eða hömlunar á P-gp	Hafa skal eftirlit með þéttni dígoxíns í sermi og títra skal skammtinn til að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur breytt útsetningu fyrir dígoxíni.
Segavarnarlyf: dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ eða ↓ dabigatran Vegna hugsanlegrar virkjunar eða hömlunar á P-gp	Hafa skal viðeigandi klínískt eftirlit við gjöf samtímis lumacaftori/ivacaftori. Þörf gæti verið á skammtaaðlögun dabigatrans til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur breytt útsetningu fyrir dabigatrani.
warfarín	↔ LUM, IVA	
	↑ eða ↓ warfarín Vegna hugsanlegrar virkjunar eða hömlunar á CYP2C9 af völdum LUM	Hafa skal eftirlit með INR (International Normalised Ratio) þegar þörf er á að gefa warfarín samtímis lumacaftori/ivacaftori. Lumacaftor/ivacaftor getur breytt útsetningu fyrir warfaríni.
Þunglyndislyf: citalópram, escitalópram, sertralín	↔ LUM, IVA	
	↓ citalópram, escitalópram, sertralín Vegna virkjunar á CYP3A/2C19 af völdum LUM	Þörf gæti verið á stærri skammti af þunglyndislyfjum til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir þunglyndislyfjum, sem getur dregið úr verkun þeirra.
búprópíón	↔ LUM, IVA	
	↓ búprópíón Vegna virkjunar á CYP2B6 af völdum LUM	Þörf gæti verið á stærri skammti af búprópíóni til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir búprópíóni, sem getur dregið úr verkun þess.

Flokkur samhliða lyfs: **Heiti virks efnis**	**Verkun**	**Klínísk athugasemd**
Altækir barksterar: metýlprednisólón, prednisón	↔ LUM, IVA	
	↓ metýlprednisólón, prednisón Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	Þörf gæti verið á stærri skammti af altækum barksterum til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir metýlprednisólóni og prednisóni, sem getur dregið úr verkun þeirra.
H_2-blokkar: ranitidín	↔ LUM, IVA	
	↑ eða ↓ ranitidín Vegna hugsanlegrar virkjunar eða hömlunar á P-gp	Þörf getur verið á að aðlaga skammta af ranitidíni til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur breytt útsetningu fyrir ranitidini.
Sykursýkilyf til inntöku: repaglíníð	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglíníð Vegna virkjunar á CYP3A/2C8 af völdum LUM	Þörf gæti verið á stærri skammti af repaglíníði til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir repaglíníði, sem getur dregið úr verkun þess.

Athugið: ↑ = aukning, ↓ = minnkun, ↔ = engin breyting; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.
* Byggt á klínískum rannsóknum á milliverkunum. Allar aðrar milliverkanir sem eru sýndar eru áætlaðar.

Falskt jákvæðar niðurstöður prófana fyrir tetrahýdrókannabinóli í þvagi
Tilkynnt hefur verið um falskt jákvæðar niðurstöður skimunarprófa fyrir tetrahýdrókannabinóli (THC) í þvagi hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Orkambi. Íhuga skal notkun annarrar aðferðar til að staðfesta að niðurstöður séu réttar.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun lumacaftors/ivacaftors á meðgöngu. Dýrarannsóknir á lumacaftori og ivacaftori benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á þroska eða æxlun, en hins vegar sáust áhrif af ivacaftori einu sér í skömmtum sem höfðu eiturverkanir á móður (sjá kafla 5.3). Til öryggis er æskilegt að forðast notkun lumacaftors/ivacaftors á meðgöngu nema meðferð með lumacaftori/ivacaftori sé nauðsynleg vegna klínísks ástands móðurinnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort lumacaftor og/eða ivacaftor eða umbrotsefni þeirra skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar úr dýrarannsóknum hafa sýnt að bæði lumacaftor og ivacaftor skiljast út í mjólk hjá mjólkandi kvenkyns rottum. Því er ekki hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og

ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með lumacaftori/ivacaftori.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lumacaftors og/eða ivacaftors á frjósemi manna. Lumacaftor hafði engin áhrif á frjósemi og æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum samkvæmt mæligildum. Ivacaftor dró úr frjósemi og æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum samkvæmt mæligildum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ivacaftor, sem er annað virku efnanna í Orkambi, hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ivacaftor getur valdið sundli (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja skal sjúklingum sem finna fyrir sundli meðan þeir taka Orkambi að stunda ekki akstur og nota ekki vélar fyrr en einkennin hafa horfið.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi
Algengustu aukaverkanirnar í klínískum 3. stigs rannsóknum voru mæði (14,0% samanborið við 7,8% af lyfleysu), niðurgangur (11,0% samanborið við 8,4% af lyfleysu) og ógleði (10,2% samanborið við 7,6% af lyfleysu).

Alvarlegar aukaverkanir voru m.a. aukaverkanir á lifur og gall, t.d. transamínasahækkanir, gallteppulifrarbólga og lifrarheilakvilli.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greindar voru í 3. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu sem stóðu í 24 vikur (rannsóknum 1 og 2) hjá sjúklingum 12 ára og eldri og í samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 24 vikur hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 11 ára (rannsókn 7), sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu, eru settar fram í töflu 4 og eru taldar upp eftir líffærakerfi og tíðni. Í töflu 4 eru einnig settar fram aukaverkanir sem komu fyrir af ivacaftori einu sér. Aukaverkunum er raðað eftir tíðni samkvæmt MedDRA: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000); og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 4: Aukaverkanir hjá sjúklingum á meðferð með lumacaftori/ivacaftori og hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ivacaftori einu sér

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoksbólga*
	Algengar	Sýking í efri hluta öndunarfæra, nefslímhúðarbólga
Æðar	Sjaldgæfar	Háþrýstingur
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl*
	Sjaldgæfar	Lifrarheilakvilli†
Eyru og völundarhús	Algengar	Eyrnaverkur*, óþægindi í eyra*, eyrnasuð*, blóðsókn í hljóðhimnu*, truflun á starfsemi bogaganga*
	Sjaldgæfar	Eyrnastífla*

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Nefstífla, mæði, hósti með uppgangi, aukinn hráki
	Algengar	Óeðlileg öndun, verkur í koki, skútastífla*, nefrennsli, roði í koki*, berkjukrampi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir*, verkir í efri hluta kviðar, niðurgangur, ógleði
	Algengar	Vindgangur, uppköst
Lifur og gall	Algengar	Transamínasahækkanir
	Sjaldgæfar	Gallteppulifrarbólga‡
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Óreglulegar tíðir, tíðaverkir, millitíðablæðingar, fyrirferð í brjósti*
	Sjaldgæfar	Óeðlilega miklar tíðablæðingar, tíðateppa, stuttur tíðahringur, brjóstabólga*, brjóstastækkun hjá karlmönnum*, óeðlileg geirvarta*, verkur í geirvörtu*, fátíðir
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Bakteríur í hráka*
	Algengar	Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði
	Sjaldgæfar	Hækkaður blóðþrýstingur

* Aukaverkanir og tíðni sem fram kom hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð með ivacaftori
† 1 sjúklingur af 738
‡ 2 sjúklingar af 738

Upplýsingar um öryggi hjá 1.029 sjúklingum 12 ára og eldri sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu og fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori í allt að 96 vikur til viðbótar í framlengdu (e. rollover) langtímarannsókninni á öryggi og verkun (rannsókn 3) voru svipaðar og í 24-vikna samanburðarrannsóknunum með lyfleysu (sjá kafla 5.1).

<u>Lýsing á völdum aukaverkunum</u>

Aukaverkanir á lifur og gall
Meðan á rannsóknum 1 og 2 stóð var tíðni hámarksgilda transamínasa (ASAT eða ALAT) > 8, > 5 og > 3 x eðlileg efri mörk, 0,8%; 2,0% og 5,2% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori og 0,5%, 1,9% og 5,1% hjá þeim sem fengu lyfleysu, talið upp í sömu röð. Tíðni transamínasatengdra aukaverkana var 5,1% hjá sjúklingum sem fengu lumacaftor/ivacaftor og 4,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Sjö sjúklingar sem fengu lumacaftor/ivacaftor fengu alvarlegar lifrartengdar aukaverkanir með hækkuðum transamínösum, þ.m.t. 3 með samhliða hækkun á heildarbilirúbíni. Eftir að meðferð með lumacaftori/ivacaftori var hætt, náðu niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi aftur upphafsgildum eða löguðust verulega hjá öllum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Meðal 7 sjúklinga með undirliggjandi skorpulifur og/eða háþrýsting í portæð sem fengu lumacaftor/ivacaftor í 3. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu varð vart við versnandi lifrarstarfsemi með hækkunum á ALAT, ASAT og bilirúbíni, sem og lifrarheilakvilla hjá einum sjúklingi. Þessi aukaverkun átti sér stað innan 5 daga frá upphafi meðferðar og gekk til baka eftir að meðferð með lumacaftori/ivacaftori var hætt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum um vantempraða lifrarstarfsemi eftir markaðssetningu, þ.m.t. lifrarbilun sem leiddi til dauða, hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru með undirliggjandi skorpulifur og/eða háþrýsting í portæð og eru á meðferð með lumacaftori/ivacaftori (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir á öndunarfæri
Meðan á rannsóknum 1 og 2 stóð var tíðni aukaverkana á öndunarfæri (t.d. óþægindi fyrir brjósti, mæði, berkjukrampa og óeðlilegrar öndunar) 26,3% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með

lumacaftori/ivacaftori samanborið við 17,0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni þessara aukaverkana var hærri hjá sjúklingum með lægra FEV_1 gildi fyrir meðferð. Um það bil þrír fjórðu hlutar þessara aukaverkana hófust í fyrstu viku meðferðar og hjá flestum sjúklingum gengu aukaverkanirnar til baka án þess að hlé væri gert á meðferðinni. Flestar aukaverkanirnar voru vægar eða miðlungsmiklar, ekki alvarlegar og leiddu ekki til þess að meðferð væri hætt (sjá kafla 4.4).

Meðan á 24-vikna, opinni, 3b. stigs klínískri rannsókn stóð (rannsókn 5) hjá 46 sjúklingum 12 ára og eldri með langt genginn lungnasjúkdóm ($ppFEV_1 < 40$) [upphafsgildi $ppFEV_1$ 29,1 að meðaltali (á bilinu: 18,3 til 42,0)] var tíðni aukaverkana á öndunarfæri 65,2%. Í undirhóp 28 sjúklinga sem fengu fullan skammt af lumacaftori/ivacaftori í upphafi (2 töflur á 12 klst. fresti) var tíðnin 71,4% og hjá 18 sjúklingum sem fengu minni skammt af lumacaftori/ivacaftori í upphafi (1 tafla á 12 klst. fresti í allt að 2 vikur og var síðan aukinn í fullan skammt) var tíðnin 55,6%. Af þeim sjúklingum sem fengu fullan skammt af lumacaftori/ivacaftori í upphafi, fékk einn sjúklingur alvarlega aukaverkun á öndunarfæri, skammturinn var minnkaður hjá þremur sjúklingum og þrír sjúklingar hættu meðferð. Engar alvarlegar aukaverkanir á öndunarfæri, skammtaminnkun eða stöðvun meðferðar komu fram hjá sjúklingum sem fengu hálfan skammt í upphafi (sjá kafla 4.4).

Óeðlilegar tíðir
Meðan á rannsóknum 1 og 2 stóð var tíðni samanlagðra óeðlilegra tíða (tíðateppu, tíðaverkja, mikilla blæðinga, óreglulegra blæðinga, millitíðablæðinga, fátíða og tíðra tíðablæðinga) 9,9% hjá konum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori og 1,7% hjá konum sem fengu lyfleysu. Þessar aukaverkanir á tíðir komu oftar fyrir hjá undirhópi kvensjúklinga sem tóku getnaðarvarnahormóna (25,0%) samanborið við sjúklinga sem ekki tóku getnaðarvarnarhormóna (3,5%) (sjá kafla 4.5). Flestar þessara aukaverkana voru vægar eða miðlungsmiklar og ekki alvarlegar. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori gengu tveir þriðju hlutar þessara aukaverkana til baka og var miðgildi tímalengdarinnar 10 dagar.

Hækkaður blóðþrýstingur
Meðan á rannsóknum 1 og 2 stóð voru aukaverkanir sem tengdust hækkuðum blóðþrýstingi (t.d. háþrýstingur og hækkaður blóðþrýstingur) tilkynntar hjá 0,9% (7/738) sjúklinga sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori en ekki hjá neinum þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem fengu lumacaftor/ivacaftor (upphafsgildi slagbilsþrýstings að meðaltali 114 mmHg og upphafsgildi lagbilsþrýstings að meðaltali 69 mmHg) var hámarksaukning frá meðalupphafsgildi slagbilsþrýstings 3,1 mmHg og lagbilsþrýstings 1,8 mmHg. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (upphafsgildi slagbilsþrýstings að meðaltali 114 mmHg og upphafsgildi lagbilsþrýstings að meðaltali 69 mmHg) var hámarksaukning frá meðalupphafsgildi slagbilsþrýsings 0,9 mmHg og lagbilsþrýstings 0,9 mmHg.

Hlutfall sjúklinga með slagbilsþrýsting > 140 mmHg eða lagbilsþrýsting > 90 mmHg í að minnsta kosti tveimur mælingum var 3,4% og 1,5% hjá þeim sjúklingum sem fengu lumacaftor/ivacaftor samanborið við 1,6% og 0,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

<u>Börn</u>
Upplýsingar um öryggi voru metnar hjá 60 sjúklingum á aldrinum 2 til 5 ára (rannsókn 8), 161 sjúklingi á aldrinum 6 til 11 ára (rannsóknir 6 og 7) og hjá 194 sjúklingum á aldrinum 12 til 17 ára með slímseigjusjúkdóm sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og sem fengu lumacaftor/ivacaftor í klínískum rannsóknum. Sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára voru teknir með í rannsóknir 1 og 2.
Upplýsingar um öryggi hjá þessum börnum eru almennt í samræmi við það sem gerist hjá fullorðnum sjúklingum.

Gögn um langtímaöryggi úr 96 vikna framlengdri framhaldsrannsókn (rollover extension study) hjá 57 sjúklingum 2 ára og eldri sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu voru almennt í samræmi við gögn úr fyrri 24 vikna rannsókninni (parent study) hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 5 ára (rannsókn 8) og gögn um öryggi hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 11 ára.

Gögn um langtímaöryggi úr 96 vikna framlengdri framhaldsrannsókn (rollover extension study) hjá 239 sjúklingum 6 ára og eldri sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu (rannsókn 9) voru almennt í samræmi við gögn úr fyrri 24 vikna rannsóknum (parent studies) hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 11 ára (rannsókn 6 og rannsókn 7).

Lýsing á völdum aukaverkunum hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 11 ára
Aukaverkanir á lifur og gall
Meðan á 24-vikna, opnu, 3. stigs klínísku rannsókninni sem tók til 58 sjúklinga á aldrinum 6 til 11 ára (rannsókn 6) stóð var tíðni hámarksgilda transamínasa (ASAT eða ALAT) > 8, > 5 og > 3 x eðlileg efri mörk, 5,3%, 8,8% og 19,3%. Engir sjúklingar höfðu heildarbilirúbíngildi > 2 x efri eðlileg mörk. Gjöf lumacaftors/ivacaftors var haldið áfram eða hún tekin upp að nýju með góðum árangri eftir hlé hjá öllum sjúklingum sem höfðu transamínasahækkanir, nema hjá 1 sjúklingi sem hætti á meðferð til frambúðar.

Meðan á 24-vikna, 3. stigs klínísku samanburðarrannsókninni með lyfleysu sem tók til 204 sjúklinga á aldrinum 6 til 11 ára (rannsókn 7) stóð var var tíðni hámarksgilda transamínasa (ASAT eða ALAT) > 8, > 5 og > 3 x eðlileg efri mörk, 1,0%, 4,9% og 12,6% hjá sjúklingunum sem fengu lumacaftor/ivacaftor og 2,0%, 3,0% og 7,9% hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu. Engir sjúklingar höfðu heildarbilirúbíngildi > 2 x efri eðlileg mörk. Tveir sjúklingar í lumacaftor/ivacaftor hópnum og tveir sjúklingar í lyfleysuhópnum hættu á meðferð til frambúðar vegna transamínasahækkana.

Aukaverkanir á öndunarfæri
Meðan á 24-vikna, opnu, 3. stigs klínísku rannsókninni (rannsókn 6) sem tók til 58 sjúklinga á aldrinum 6 til 11 ára stóð (upphafgildi $ppFEV_1$ var 91,4 að meðaltali) var tíðni aukaverkana á öndunarfæri 6,9% (4/58).

Meðan á 24-vikna, 3. stigs klínísku samanburðarrannsókninni með lyfleysu (rannsókn 7) hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 11 ára stóð (upphafgildi $ppFEV_1$ var að meðaltali 89,8) var tíðni aukaverkana á öndunarfæri 18,4% hjá sjúklingum sem fengu lumacaftor/ivacaftor og 12,9% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Minnkun á $ppFEV_1$ við upphaf meðferðar kom fram við mat með röð öndunarmælinga sem gerðar voru eftir að skammtur var gefinn. Heildarbreytingin frá því fyrir skammt og þar til 4-6 klst. eftir skammt var -7,7 á 1. degi og -1,3 á 15. degi hjá sjúklingum sem fengu lumacaftor/ivacaftor. Þessi minnkun eftir skammt var gengin til baka í 16. viku.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmtun lumacaftors/ivacaftors. Meðferð við ofskömmtun felur í sér almenna stuðningsmeðferð, þ.m.t. vöktun lífsmarka og eftirliti með klínísku ástandi sjúklingsins.

Aukaverkanir sem komu fyrir af tíðni sem var ≥ 5% hærri á tímabilinu þar sem skammtur var stærri en meðferðarskammtur en á tímabilinu þar sem gefinn var meðferðarskammtur, voru höfuðverkur, almenn útbrot og transamínasahækkun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur öndunarfæralyf, ATC-flokkur: R07AX30

Verkunarháttur

CFTR prótein eru klóríðgöng sem eru til staðar á yfirborði þekjufrumna í fjölmörgum líffærum. *F508del* stökkbreytingin hefur áhrif á CFTR próteinið á margan hátt, aðallega með því að valda truflun á vinnslu og flutningi innan frumna, sem dregur úr magni CFTR á yfirborði frumna. Hjá því litla magni af F508del-CFTR sem nær upp á yfirborð frumunnar eru litlar líkur á opnum jónagöngum (skert opnun og lokun jónaganga). Lumacaftor leiðréttir CFTR með því að hafa beina verkun á F508del-CFTR til þess að bæta vinnslu og flutning innan frumna og eykur þar með magn starfhæfra CFTR á frumuyfirborðinu. Ivacaftor er CFTR-hvati sem greiðir fyrir auknum flutningi klóríðs með því að auka líkurnar á opnum jónagöngum (þ.e. opnun og lokun jónaganga) CFTR próteinsins á frumuyfirborðinu. Samanlögð áhrif lumacaftors og ivacaftors eru aukið magn og starfhæfni F508del-CFTR á frumuyfirborðinu, sem leiðir til aukins flutnings klóríðjóna. Nákvæmur verkunarháttur þess að lumacaftor bætir vinnslu og flutning F508del-CFTR innan frumna og þess að ivacaftor hvetur F508del-CFTR er ekki þekktur.

Lyfhrif

Áhrif á klóríð í svita
Breytingar á klóríði í svita sem svörun við lumacaftori einu sér eða í samsettri meðferð með ivacaftori voru metnar í tvíblindri, 2 stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, 18 ára og eldri. Í þessari rannsókn luku 10 sjúklingar (arfhreinir m.t.t *F508del-CFTR* stökkbreytingarinnar) inntöku 400 mg af lumacaftori einu sér á 12 klst. fresti í 28 daga, sem síðan var fylgt eftir með því að bæta við 250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti aðra 28 daga til viðbótar og 25 sjúklingar (arfhreinir eða arfblendnir m.t.t. *F508del*) luku meðferð með lyfleysu. Munurinn milli meðferða með 400 mg af lumacaftori einu sér á 12 klst. fresti og lyfleysu, sem var metinn samkvæmt meðalbreytingu á klóríðjónum í svita frá upphafsgildi til 28. dags, var tölfræðilega marktækur við -8,2 mmól/l (95% CI: -14, -2). Munurinn milli meðferða með samsettri meðferð með 400 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti og lyfleysu, sem var metinn samkvæmt meðalbreytingu á klóríðjónum í svita frá upphafsgildi til 56. dags, var tölfræðilega marktækur við -11 mmól/l (95% CI: -18, -4).

Í rannsókn 7 (sjá Verkun og öryggi) hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 11 ára sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del-CFTR* stökkbreytingarinnar var meðferðarmunurinn (meðaltal minnstu kvaðrata) á klóríði í svita m.t.t. heildarbreytingar í 24. viku samanborið við lyfleysu -24,9 mmól/l (nafngildi $P < 0,0001$). Meðferðarmunurinn (meðaltal minnstu kvaðrata) á klóríði í svita m.t.t. heildarbreytingar að meðaltali, á 15. degi og í 4. viku samanborið við lyfleysu var -20,8 mmól/l (95% CI: -23,4; -18,2; nafngildi $P < 0,0001$).

Breytingar á FEV_1
Breytingar á $ppFEV_1$ af völdum meðferðar með lumacaftori einu sér eða í samsettri meðferð með ivacaftori voru einnig metnar í tvíblindu, 2. stigs samanburðarrannsókninni með lyfleysu hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, 18 ára og eldri. Munurinn milli meðferða með 400 mg af lumacaftori einu sér á 12 klst. fresti og lyfleysu var metinn samkvæmt heildarbreytingu á $ppFEV_1$ og var að meðaltali -4,6 prósentustig (95% CI: -9,6; 0,4) frá upphafsgildi til 28. dags, 4,2 prósentustig (95% CI: –1,3; 9,7) frá upphafsgildi til 56. dags og 7,7 prósentustig (95% CI: 2,6; 12,8; tölfræðilega marktækt) frá 28. degi til 56. dags (eftir að ivacaftori var bætt við lumacaftor einlyfjameðferðina).

Lækkun hjartsláttartíðni
Meðan á 24-vikna, 3. stigs, samanburðarrannsóknunum með lyfleysu stóð var hámarkslækkun frá upphafsgildi meðalhjartsláttartíðni 6 slög á mínútu um það bil 4 til 6 klst. eftir gjöf lyfsins á 1. degi og 15. degi. Ekki var haft eftirlit með hjartsláttartíðni, á tímabilinu eftir gjöf lyfsins, að loknum 15. degi í þessum rannsóknum. Eftir 4. viku var meðalhjartsláttartíðni fyrir gjöf lyfsins á bilinu 1 til 2 slögum á

mínútu lægri en upphafsgildi, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori. Hlutfall sjúklinga með hjartsláttartíðni < 50 slög á mínútu meðan á meðferð stóð var 11% hjá sjúklingum sem fengu lumacaftor/ivacaftor, samanborið við 4,9% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Raflífeðlisfræði hjartans
Engar mikilvægar breytingar urðu á QTc-bili eða blóðþrýstingi í ítarlegri klínískri QT-rannsókn þar sem lagt var mat á meðferð með 600 mg af lumacaftori einu sinni á dag/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti og 1000 mg af lumacaftori einu sinni á dag/450 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti.

Verkun og öryggi

Rannsóknir hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm 12 ára og eldri sem eru arfhreinir m.t.t. F508del *stökkbreytingarinnar á* CFTR *geninu*
Verkun lumacaftors/ivacaftors hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu var metin í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá 1.108 sjúklingum með slímseigjusjúkdóm í klínísku jafnvægi, þar sem 737 sjúklingar fengu lumacaftor/ivacaftor samkvæmt slembiröðun. Sjúklingum í báðum rannsóknunum var slembiraðað 1:1:1 til að fá 600 mg af lumacaftori einu sinni á sólarhring/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti., 400 mg af lumacaftori á 12 klst. fresti/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti, eða lyfleysu. Sjúklingar tóku rannsóknarlyfið með mat sem innihélt fitu í 24 vikur ásamt annarri ávísaðri meðferð við slímseigjusjúkdómi (t.d. berkjuvíkkandi lyfjum, sýklalyfjum til innöndunar, dornasa alfa og ofþrýstinni saltlausn). Sjúklingar úr þessum rannsóknum voru hæfir til inntöku í blindaða framhaldsrannsókn.

Í rannsókn 1 var lagt mat á 549 sjúklinga með slímseigjusjúkdóm, 12 ára og eldri (meðalaldur 25,1 ár), með prósentuhlutfall af áætluðu FEV_1 ($ppFEV_1$) við skimun á bilinu 40-90 (upphafsgildi $ppFEV_1$ 60,7 að meðaltali [á bilinu: 31,1 til 94,0]). Í rannsókn 2 var lagt mat á 559 sjúklinga 12 ára og eldri (meðalaldur 25,0 ár) með prósentuhlutfall af áætluðu FEV_1 ($ppFEV_1$) við skimun á bilinu 40-90 (upphafsgildi $ppFEV_1$ 60,5 að meðaltali [á bilinu: 31,3 til 99,8]). Sjúklingar með sögu um sýkingu af völdum örvera svo sem *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eða *Mycobacterium abscessus*, eða sem höfðu óeðlilegar niðurstöður á 3 eða fleiri lifrarprófum (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3-föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín ≥ 2-föld eðlileg efri mörk) voru ekki teknir með.

Aðalendapunktur verkunar í báðum rannsóknunum var heildarbreyting frá upphafsgildi á $ppFEV_1$ í 24. viku. Aðrar breytur m.t.t. verkunar voru hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi $ppFEV_1$, heildarbreyting frá upphafsgildi líkamsþyngdarstuðuls, heildarbreyting frá upphafsgildum fyrir öndunarfæri á CFQ-R spurningalistanum (e. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised), hlutfall sjúklinga sem náðu ≥ 5% hlutfallslegri breytingu frá upphafsgildi $ppFEV_1$ í 24. viku og fjöldi versnana á lungnastarfsemi (þ.m.t. þeirra sem þörfnuðust sjúkrahúsinnlagnar eða sýklalyfjagjafar í bláæð) út 24. viku.

Í báðum rannsóknunum leiddi meðferð með lumacaftori/ivacaftori til tölfræðilega marktækrar aukningar á $ppFEV_1$ (tafla 5). Aukning á $ppFEV_1$ kom að meðaltali hratt (á 15. degi) og hélst allt 24-vikna meðferðartímabilið. Á 15. degi var meðferðarmunur milli 400 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti og lyfleysu m.t.t. heildarbreytingar á $ppFEV_1$ frá upphafsgildi að meðaltali 2,51 prósentustig (95% CI) í samanlögðum rannsóknum 1 og 2 ($P < 0,0001$). Aukning á $ppFEV_1$ átti sér stað óháð aldri, alvarleika sjúkdóms, kyni og landsvæði. Þriðja stigs rannsóknirnar á lumacaftori/ivacaftori tóku til 81 sjúklings með upphafsgildi $ppFEV_1 < 40$. Meðferðarmunurinn í þessum undirhópi var sambærilegur við það sem fram kom hjá sjúklingum með $ppFEV_1 \geq 40$. Í 24. viku var meðferðarmunurinn milli 400 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti og lyfleysu m.t.t. heildarbreytingar (95% CI) á $ppFEV_1$ frá upphafsgildi að meðaltali 3,39 prósentustig í samanlögðum rannsóknum 1 og 2 ($P=0,0382$) hjá sjúklingum með $ppFEV_1 < 40$ og 2,47 prósentustig ($P < 0,0001$) hjá sjúklingum með $ppFEV_1 \geq 40$.

Tafla 5: Samantekt á aðalniðurstöðum og helstu aukaniðurstöðum í rannsókn 1 og rannsókn 2*

		Rannsókn 1		Rannsókn 2		Samanlagt (rannsókn 1 og rannsókn 2)	
		Lyfleysa (n = 184)	**LUM 400 mg á 12 klst. fresti/IVA 250 mg á 12 klst. fresti (n = 182)**	**Lyfleysa (n = 187)**	**LUM 400 mg 12 klst. fresti/IVA 250 mg 12 klst. fresti (n = 187)**	**Lyfleysa (n = 371)**	**LUM 400 mg 12 klst. fresti/IVA 250 mg 12 klst. fresti (n = 369)**
Heildarbreyting á $ppFEV_1$ í 24. viku (prósentustig)	Meðferðar-munur	–	2,41 (P = 0,0003)†	–	2,65 (P = 0,0011)†	–	2,55 (P < 0,0001)
	Breyting innan hóps	-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)
Hlutfallsleg breyting á $ppFEV_1$ í 24. viku (%)	Meðferðar-munur	–	4,15 (P = 0,0028)†	–	4,69 (P = 0,0009)†	–	4,4 (P < 0,0001)
	Breyting innan hóps	-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)
Heildarbreyting á BMI í 24. viku (kg/m^2)	Meðferðar-munur	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001)†	–	0,24 (P = 0,0004)
	Breyting innan hóps	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)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarfæra-gildum í 24. viku (stig)	Meðferðar-munur	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Breyting innan hóps	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)
Hlutfall sjúklinga með ≥5% hlutfallslega breytingu á $ppFEV_1$ í 24. viku	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Gagnlíkinda hlutfall	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Fjöldi versnana á lungna-starfsemi út 24. viku	# tilvika (tíðni á 48 vikum)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Tíðnihlutfall	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

* Í báðum rannsóknunum fór fram stigskipt prófunarferli innan hvors arms af virkri meðferð fyrir aðalendapunkta og aukaendapunkta samanborið við lyfleysu. Í hverju skrefi og í öllum fyrri prófum sem einnig voru á þessu stigi marktækni þurfti P ≤ 0,0250 til að ná tölfræðilegri marktækni.
† Sýnir tölfræðilega marktækni staðfesta í stigskipta prófunarferlinu.

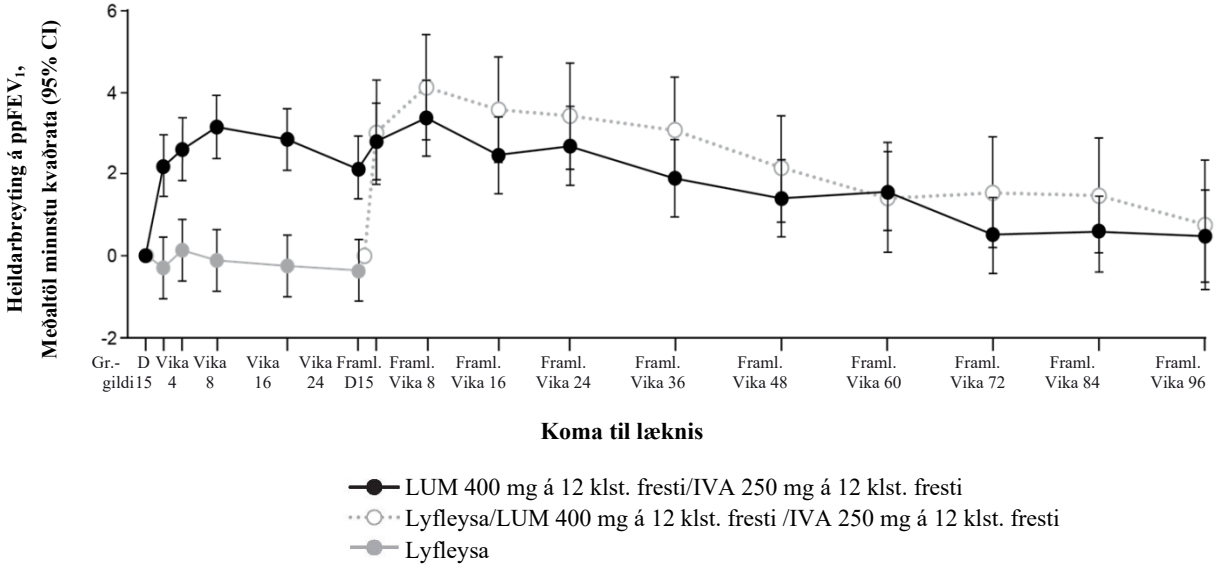
Í 24. viku var hlutfall sjúklinga án versnunar á lungnastarfsemi mun hærra hjá sjúklingum á meðferð með lumacaftori/ivacaftori en þeim sem fengu lyfleysu. Í samanlögðu greiningunni var tíðnihlutfall versnana út 24. viku hjá einstaklingum á meðferð með lumacaftori/ivacaftori (400 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti, n = 369) 0,61 (P < 0,0001), sem sýnir minnkun um 39% miðað við lyfleysu. Tíðni aukaverkana á ári, árlega var miðað við 48 vikur, var 0,70 hjá hópnum sem fékk lumacaftor/ivacaftor og 1,14 hjá lyfleysuhópnum. Meðferð með lumacaftori/ivacaftori minnkaði verulega hættuna á versnunum sem þörfnuðust sjúkrahúsinnlagnar, eða um 61% samanborið við lyfleysu (tíðnihlutfall = 0,39; P < 0,0001; tíðni tilvika á 48 vikum var 0,17 fyrir lumacaftor/ivacaftor og 0,45 fyrir lyfleysu) og fækkaði versnunum sem þörfnuðust sýklalyfjagjafar í bláæð um 56% (tíðnihlutfall = 0,44; P < 0,0001; tíðni tilvika á 48 vikum var 0,25 fyrir lumacaftor/ivacaftor og 0,58 fyrir lyfleysu). Þessar niðurstöður voru ekki tölfræðilega marktækar innan ramma stigskiptu prófanna sem gerð voru fyrir hvora rannsókn fyrir sig.

Framlengd framhaldsrannsókn á öryggi og verkun langtímameðferðar
Rannsókn 3 var 3. stigs, fjölsetra, framlengd framhaldsrannsókn á samhliða hópum sjúklinga með slímseigjusjúkdóm á sjúklingum 12 ára og eldri úr rannsókn 1 og rannsókn 2. Þessi framhaldsrannsókn var hönnuð til að meta öryggi og verkun langtímameðferðar með lumacaftori/ivacaftori. Af þeim 1108 sjúklingum sem fengu hvaða meðferð sem var í rannsókn 1 eða rannsókn 2, fengu 1029 (93%) skammta og virka meðferð (600 mg af lumacaftori einu sinni á sólarhring/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti eða 400 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti) í rannsókn 3 í allt að 96 vikur til

viðbótar (þ.e. í alls 120 vikur). Aðalgreiningin á verkun í framhaldsrannsókninni tók til gagna allt að viku 72 í rannsókn 3 með næmisgreiningu sem tók til gagna allt að viku 96 í rannsókn 3.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori í rannsókn 1 eða rannsókn 2 komu fram áhrif sem héldust með tilliti til upphafsgildis í 96 vikur til viðbótar í rannsókn 3. Hjá sjúklingum sem skiptu úr lyfleysu yfir í virka meðferð komu svipaðar breytingar fram og hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori í rannsókn 1 eða rannsókn 2 (sjá töflu 5). Niðurstöður úr rannsókn 3 eru sýndar á mynd 1 og í töflu 6.

Mynd 1. Heildarbreyting frá upphafsgildi á áætluðu FEV_1 í prósentum ($ppFEV_1$) við hverja komu til læknis



† Úr rannsóknum 1, 2 og 3.

Tafla 6: Langtímaáhrif lumacaftors/ivacaftors í rannsókn 3*

	Skipt úr lyfleysu yfir í Lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ Ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti (n = 176)**			Lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ Ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti (n = 369)†		
Upphafsgildi og endapunktur	**Meðaltal (SD)**	**Meðaltöl minnstu kvaðrata (95% CI)**	**P-gildi**	**Meðaltal (SD)**	**Meðaltöl minnstu kvaðrata (95% CI)**	**P-gildi**
Upphafsgildi $ppFEV_1$‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Heildarbreyting frá upphafsgildi $ppFEV_1$ (prósentustig)						
Framhaldsrannsókn vika 72		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi $ppFEV_1$ (%)						
Framhaldsrannsókn vika 72		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Upphafsgildi BMI (kg/m^2)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		

Upphafsgildi og endapunktur	Skipt úr lyfleysu yfir í Lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ Ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti (n = 176)**			Lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ Ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti (n = 369)†		
	Meðaltal (SD)	Meðaltöl minnstu kvaðrata (95% CI)	P-gildi	Meðaltal (SD)	Meðaltöl minnstu kvaðrata (95% CI)	P-gildi
Heildarbreyting frá upphafsgildi á BMI (kg/m^2)						
Framhaldsrannsókn vika 72		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Upphafsgildi CFQ-R öndunarfæragilda (stiga)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarfæragildum (stigum)						
Framhaldsrannsókn vika 72		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
Fjöldi versnana á lungnastarfsemi (tilvik) ** † ***						
Fjöldi tilvika á hvert sjúklingaár (95% CI) (tíðni á 48 vikum)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Fjöldi tilvika sem þörfnuðust sjúkrahúsinnlagnar á hvert sjúklingaár (95% CI) (tíðni á 48 vikum)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Fjöldi tilvika sem þörfnuðust sýklalyfjagjafar í bláæð á hvert sjúklingaár (95% CI) (tíðni á 48 vikum)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

* Alls luku 82% (421 af 516 sjúklingum hæfum til inntöku) 72 vikum í rannsókninni; 42% luku 96 vikum. Meirihluti sjúklinga hætti af öðrum ástæðum en öryggisástæðum.

** Hjá sjúklingum sem komu úr rannsóknum 1 og 2 (lyfleysu yfir í lumacaftor/ivacaftor hóp) var heildarútsetningin allt að 96 vikur. Lyfjagjöf hópsins sem fékk lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti er í samræmi við ráðlagða skammta.

*** Tíðni aukaverkana á hvert sjúklingaár, var reiknuð út miðað við 48 vikur.

† Hjá sjúklingum sem komu úr rannsóknum 1 og 2 (lumacaftor/ivacaftor yfir í lumacaftor/ivacaftor hóp) var heildarútsetningin allt að 120 vikur. Lyfjagjöf hópsins sem fékk lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti er í samræmi við ráðlagða skammta.

‡ Upphafsgildi fyrir þá sem skiptu úr lyfleysuhóp yfir í hópinn sem fékk lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti /ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti var upphafsgildið úr rannsókn 3. Upphafsgildið fyrir hópinn sem fékk lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti voru upphafsgildin í rannsóknum 1 og 2.

Rannsókn hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru arfblendnir m.t.t. F508del *stökkbreytingarinnar á* CFTR *geninu*

Rannsókn 4 var 2. stigs fjölsetra, tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá 125 sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, 18 ára og eldri sem höfðu haft ppFEV$_1$ 40 - 90, að báðum gildum meðtöldum, og hafa *F508del* stökkbreytinguna á einni samsætu auk annarrar samsætu með stökkbreytingu sem áætlað er að leiði til skorts á CFTR myndun eða myndunar CFTR sem sýnir ekki svörun við ivacaftori *in vitro*.

Sjúklingar fengu annaðhvort lumacaftor/ivacaftor (n = 62) eða lyfleysu (n = 63) til viðbótar við sína ávísuðu meðferð við slímseigjusjúkdómi. Aðalendapunkturinn var bati á lungnastarfsemi samkvæmt heildarbreytingu á ppFEV1 að meðaltali, frá grunngildi á 56. degi. Meðferð með lumacaftori/ivacaftori leiddi ekki til marktækrar aukningar á $ppFEV_1$ samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem voru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu (meðferðarmunur 0,60 [P = 0,5978]) og hvorki mikilvægra framfara m.t.t. líkamsþyngdarstuðuls né líkamsþyngdar (sjá kafla 4.4).

Rannsóknir hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 6 til 11 ára sem eru arfhreinir m.t.t. F508del *stökkbreytingarinnar á* CFTR *geninu*
Rannsókn 7 var 24-vikna, 3. stigs klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá 204 sjúklingum með slímseigjusjúdóm á aldrinum 6 til 11 ára (meðalaldur var 8,8 ár). Í rannsókn 7 var lagt mat á sjúklinga með lungnaúthreinsunarstuðul (lung clearance index, LCI) ($LCI_{2,5}$) ≥ 7,5 við skimun í fyrstu komu (upphafsgildi $LCI_{2,5}$ 10,28 að meðaltali [á bilinu: 6,55 til 16,38]) og $ppFEV_1$ ≥ 70 við skimun (upphafsgildi $ppFEV_1$ 89,8 að meðaltali [á bilinu: 48,6 til 119,6]). Sjúklingar fengu annaðhvort 200 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti (n = 103) eða lyfleysu (n = 101) til viðbótar við þá meðferð sem þeim hafði verið ávísað við slímseigjusjúkdómnum. Sjúklingar sem höfðu óeðlilegar niðurstöður úr 2 eða fleiri lifrarprófum, (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3-föld eðlileg efri mörk), ALAT eða ASAT > 5-föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín > 2-föld eðlileg efri mörk voru ekki teknir með.

Aðalendapunktur verkunar var heildarbreyting á $LCI_{2,5}$ frá upphafsgildi í 24. viku. Lykilaukaendapunktar voru heildarbreyting að meðaltali frá upphafsgildi klóríðs í svita á 15. degi og í 4. viku og í 24. viku (sjá Lyfhrif), heildarbreyting frá upphafsgildi líkamsþyngdarstuðuls í 24. viku, heildarbreyting frá upphafsgildum fyrir öndunarfæri á CFQ-R spurningalistanum (e. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) í 24. viku. Þessar niðurstöður eru settar fram í töflu 7 hér á eftir:

Tafla 7: Samantekt á niðurstöðum aðalendapunkts og lykilaukaendapunkta í rannsókn 7

		Lyfleysa (n = 101)	**LUM 200 mg/IVA 250 mg á 12 klst. fresti (n = 103)**
Aðalendapunktur			
Heildarbreyting á lungnaúthreinsunarstuðli ($LCI_{2,5}$) frá upphafsgildi, í 24. viku	Meðferðarmunur	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Breyting innan hóps	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Lykilaukaendapunktar*			
Heildarbreyting á líkamsþyngdarstuðli í 24. viku (kg/m^2)	Meðferðarmunur	–	0,11 (P = 0,2522)
	Breyting innan hóps	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Heildarbreyting á CFQ-R spurningalistanum í 24. viku (stig)	Meðferðarmunur	–	2,5 (P = 0,0628)
	Breyting innan hóps	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Í rannsókninni voru lykilaukaendapunktar og aðrir aukaendapunktar.

Áætlað prósentuhlutfall FEV_1 var einnig metið sem klínískt mikilvægur annar aukaendapunktur. Hjá sjúklingunum sem fengu lumacaftor/ivacaftor var meðferðarmunur á heildarbreytingu $ppFEV_1$ frá upphafsgildi í 24. viku 2,4 (P = 0,0182).

Sjúklingar með slímseigjusjúkdóm, 6 ára og eldri úr rannsókn 6 og rannsókn 7 voru teknir með í 3. stigs, fjölsetra, framlengda framhaldsrannsókn (rannsókn 9). Þessi framhaldsrannsókn var hönnuð til að meta öryggi og verkun langtímameðferðar með lumacaftori/ivacaftori. Af þeim 262 sjúklingum sem fengu

hvaða meðferð sem var í rannsókn 6 eða rannsókn 7, fengu 239 (91%) skammta og virka meðferð (sjúklingar 6 til < 12 ára fengu lumacaftor 200 mg á 12 klst. fresti/ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti; sjúklingar ≥ 12 ára fengu lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti) í framhaldsrannsókninni í allt að 96 vikur til viðbótar (þ.e. í alls 120 vikur) (sjá kafla 4.8). Aukaniðurstöður verkunar og fjöldi tilvika versnunar á lungnastarfsemi á hvert sjúklingaár eru sýnd í töflu 8.

Tafla 8: Langtímaáhrif lumacaftors/ivacaftors í rannsókn 9

	Skipt úr lyfleysu yfir í lumacaftor / ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		**Lumacaftor / ivacaftor – lumacaftor / ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)***	
Upphafsgildi og endapunktur	**Meðaltal (SD)**	**Meðaltöl minnstu kvaðrata (95% CI)**	**Meðaltal (SD)**	**Meðaltöl minnstu kvaðrata (95% CI)**
	n = 101		n = 128	
Upphafsgildi $LCI_{2,5}$‡**	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Heildarbreyting frá upphafsgildi $LCI_{2.5}$				
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Upphafsgildi BMI (kg/m^2)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Heildarbreyting frá upphafsgildi á BMI (kg/m^2)				
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n =130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Upphafsgildi CFQ-R‡ öndunarfæragilda (stiga)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarfæragildum (stigum)				
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Fjöldi versnana á lungnastarfsemi (tilvik) (rannsókn 7 FAS og ROS)†				
Fjöldi tilvika á hvert sjúklingaár (95% CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

*Sjúklingar sem fengu lyfleysu í rannsókn 7 (n=96) og skiptu yfir í virka meðferð með LUM/IVA í framhaldsrannsókninni (P-L/I). Sjúklingar sem fengu meðferð með LUM/IVA í annarri hvorri frumrannsókninni (parent study) [rannsókn 6 (n=49) eða rannsókn 7 (n=94)] og héldu áfram virkri meðferð með LUM/IVA í framhaldsrannsókninni (L/I-L/I).
‡Upphafsgildi fyrir báða hópana (P-L/I og L/I-L/I) var upphafsgildið í rannsókn 6 og rannsókn 7 (frumrannsókn) og samsvarandi n vísar til greiningarsettsins í frumrannsókninni.
**LCI undirrannsóknin tók til 117 sjúklinga í L/I-L/I hópnum og 96 sjúklinga í P-L/I hópnum.
†FAS = fullt greiningarsett (n=103) tekur til sjúklinga sem fengu L/I í rannsókn 7 og í rannsókn 9, metið á uppsafnaða rannsóknartímabilinu fyrir L/I; ROS = framlengt sett (n=96) tekur til sjúklinga sem fengu lyfleysu í rannsókn 7 og L/I í rannsókn 9, metið á yfirstandandi rannsóknartímabilinu í rannsókn 9.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Orkambi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við slímseigjusjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Útsetning (AUC) fyrir lumacaftori er um það bil 2-falt hærri hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum en hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Útsetning fyrir ivacaftori er svipuð hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Eftir inntöku tvisvar á sólarhring nær plasmaþéttni lumacaftors og ivacaftors hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum yfirleitt jafnvægi eftir 7 daga af meðferð og er uppsöfnunarhlutfall fyrir lumacaftor um það bil 1,9. Útsetning fyrir ivacaftori við jafnvægi er minni en á 1. degi vegna CYP3A-virkjunar lumacaftors (sjá kafla 4.5).

Eftir inntöku 400 mg af lumacaftori á 12 klst. fresti/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti með mat voru meðalgildi (± staðalfrávik) fyrir $AUC_{0\text{-}12h}$ og C_{max} við jafnvægi 198 (64,8) µg·klst./ml og 25,0 (7,96) µg/ml fyrir lumacaftor, talið upp í sömu röð, og 3,66 (2,25) µg·klst./ml og 0,602 (0,304) µg/ml fyrir ivacaftor, talið upp í sömu röð. Eftir inntöku 150 mg af ivacaftori einu sér á 12 klst. fresti með mat, voru meðalgildi (± staðalfrávik) fyrir $AUC_{0\text{-}12h}$ og C_{max} við jafnvægi 9,08 (3,20) µg·klst./ml og 1,12 (0,319) µg/ml, talið upp í sömu röð.

Frásog

Eftir endurtekna skammta til inntöku af lumacaftori, jókst útsetning fyrir lumacaftori almennt í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 50 mg til 1000 mg á 24 klst. fresti. Útsetning fyrir lumacaftori jókst um það bil 2,0-falt þegar það var gefið með mat sem inniheldur fitu samanborið við á fastandi maga. Miðgildi (á bilinu) t_{max} fyrir lumacaftor er um það bil 4,0 klst. (2,0; 9,0) þegar það er tekið inn með mat.

Eftir endurtekna skammta til inntöku af ivacaftori samhliða lumacaftori, jókst útsetning fyrir ivacaftori almennt með skömmtum frá 150 mg á 12 klst. fresti til 250 mg á 12 klst. fresti. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst útsetning fyrir ivacaftori þegar það var gefið samhliða lumacaftori 3-falt þegar það var gefið með mat sem inniheldur fitu. Því skal gefa lumacaftor/ivacaftor með mat sem inniheldur fitu. Miðgildi (á bilinu) t_{max} fyrir ivacaftor er um það bil 4,0 klst. (2,0; 6,0) þegar það er tekið inn með mat.

Dreifing

Um það bil 99% lumacaftors er bundið plasmapróteinum, aðallega albúmíni. Eftir að sjúklingar með slímseigjusjúkdóm tóku inn 400 mg á 12 klst. fresti með mat var dæmigert dreifingarrúmmál í miðhólfi [frávikstuðull sem hundraðshlutfall (coefficient of variation as a percentage (CV))] áætlað 23,5 l (48,7%) og í ytra hólfi 33,3 l (30,5%).

Um það bil 99% ivacaftors er bundið plasmapróteinum, aðallega alfa 1-sýruglýkópróteini og albúmíni. Eftir inntöku 250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti í samsettri meðferð með lumacaftori, var dæmigert dreifingarrúmmál í miðhólfi (CV) áætlað 95,0 l (53,9%) og í ytra hólfi 201 l (26,6%) .

In vitro rannsóknir sýna að lumacaftor er hvarfefni fyrir BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Umbrot

Umbrot lumacaftors eru ekki mikil hjá mönnum og útskilst meirihluti lumacaftors óbreytt í hægðum. *In vitro* og *in vivo* niðurstöður sýna að lumacaftor umbrotnar aðallega með oxun og glúkúróníðtengingu.

Umbrot ivacaftors eru mikil hjá mönnum. *In vitro* og *in vivo* gögn sýna að ivacaftor umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A. M1 og M6 eru tvö aðalumbrotsefni ivacaftors hjá mönnum. M1 hefur um það bil ein sjötta af virkni ivacaftors og er álitið lyfjafræðilega virkt. M6 hefur minna en einn fimmtugasta af virkni ivacaftors og er ekki álitið lyfjafræðilega virkt.

Brotthvarf

Eftir inntöku lumacaftors útskilst meirihluti þess (51%) sem óbreytt lumacaftor í hægðum. Útskilnaður lumacaftors í þvagi sem óbreytts lyfs er hverfandi. Lokahelmingunartími er um það bil 26 klukkustundir.

Einkennandi úthreinsun lumacaftors CL/F (CV), var áætluð 2,38 l/klst. (29,4%) hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm.

Eftir inntöku ivacaftors eins sér, verður brotthvarf meirihluta ivacaftors (87,8%) með hægðum eftir umbrot. Útskilnaður ivacaftors í þvagi sem óbreytts lyfs er hverfandi. Hjá heilbrigðum einstaklingum er helmingunartími ivacaftors, þegar það er gefið ásamt lumacaftori, um það bil 9 klukkustundir. Einkennandi úthreinsun ivacaftors CL/F (CV) þegar það er gefið ásamt lumacaftori var áætluð 25,1 l/klst. (40,5%) hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi

Eftir endurtekna skammta af lumacaftori/ivacaftori í 10 daga var útsetning meiri ($AUC_{0\text{-}12hr}$ um u.þ.b. 50% og C_{max} um u.þ.b. 30%) hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B, gildi 7 til 9) samanborið við heilbrigða einstaklinga sem voru paraðir m.t.t. lýðfræðilegra þátta. Áhrif vægt skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A, gildi 5 til 6) á lyfjahvörf lumacaftors í samsettri meðferð með ivacaftori hafa ekki verið rannsökuð, en búist er við að aukningin á útsetningu sé minni en 50%.

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, gildi 10 til 15), en búist er við að útsetning verði meiri en hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á lumacaftori/ivacaftori hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í rannsókn á lyfjahvörfum lumacaftors einu sér hjá mönnum, var brotthvarf lumacaftors og umbrotsefna þess í þvagi í lágmarki (aðeins 8,6% heildargeislavirkni skilaði sér í þvagi og voru 0,18% óbreytt lyf). Í rannsókn á lyfjahvörfum ivacaftors einu sér hjá mönnum, var brotthvarf ivacaftors og umbrotsefna þess í þvagi í lágmarki (aðeins 6,6% heildargeislavirkni skilaði sér í þvagi). Lyfjahvarfagreining hjá hópum á úthreinsun samanborið við kreatínínúthreinsun sýnir enga ákveðna tilhneigingu hjá einstaklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun lumacaftors/ivacaftors hjá sjúklingum 65 ára og eldri.

Kyn

Áhrif kyns á lyfjahvörf lumacaftors voru metin í greiningu á lyfjahvörfum hjá hópum samkvæmt gögnum úr klínískum rannsóknum á samsettri meðferð með lumacaftori og ivacaftori. Niðurstöðurnar sýna engan klínískt mikilvægan mun á lyfjahvarfabreytum lumacaftors eða ivacaftors milli karla og kvenna. Engin aðlögun skammta er nauðsynleg á grundvelli kyns.

Börn
Útsetning er svipuð hjá börnum og fullorðnum samkvæmt lyfjahvarfafræðilegri greiningu á hópum eins og fram kemur í töflu 9:

Tafla 9: Meðalútsetning (staðalfrávik) fyrir lumacaftori og ivacaftori eftir aldurshópum

Aldurshópur	Skammtur	Meðalútsetning fyrir lumacaftori (staðalfrávik) AUC_{ss} (µg/ml*klst.)	Meðalútsetning fyrir ivacaftori (staðalfrávik) AUC_{ss} (µg/ml*klst.)
Sjúklingar 6 ára til 11 ára	200 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Sjúklingar 12 ára til yngri en 18 ára	400 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lumacaftor

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Sértækar rannsóknir til að meta ljóseiturhrif lumacaftors voru ekki gerðar, hins vegar bendir mat á fyrirliggjandi forklínískum og klínískum gögnum ekki til neinnar tilhneigingar til ljóseiturhrifa.

Ivacaftor

Í rannsóknum á endurteknum skömmtum komu áhrif einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun af ivacaftori fyrir menn (> 25-, > 45- og > 35-föld útsetning hjá músum, rottum og hundum, talið upp í sömu röð), þegar það er gefið sem Orkambi, að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Lyfjafræðilegt öryggi
Ivacaftor hafði þéttniháð hamlandi áhrif á endastrauma (e. tail currents) hERG gens hjá mönnum (e. human ether-à-go-go related gene) með IC_{15} sem var 5,5 µM, samanborið við C_{max} (1,5 µM) fyrir ivacaftor eftir meðferðarskammt af lumacaftori/ivacaftori. Hins vegar kom ekki fram nein ivacaftor-virkjuð lenging á QT-bili í fjarmælingarrannsókn (e. telemetry study) á hundum við staka skammta sem voru allt að 60 mg/kg, eða við mælingar á hjartalínuriti í rannsóknum á endurteknum skömmtum sem gefnir voru í allt að 1 ár í skammtinum 60 mg/kg/sólarhring hjá hundum (C_{max} eftir 365 daga = 36,2 til 47,6 µM). Ivacaftor olli skammtaháðri en skammvinnri hækkun á blóðþrýstingsgildum hjá hundum eftir staka skammta til inntöku sem voru allt að 60 mg/kg (sjá kafla 5.1).

Meðganga og frjósemi
Ivacaftor olli ekki vansköpunum þegar það var gefið þunguðum rottum og kanínum til inntöku meðan á líffæramyndun hjá fóstrum stóð í skömmtum sem gáfu um það bil 7-falda útsetningu (útsetning fyrir ivacaftori og umbrotsefnum) og 46-falda útsetningu fyrir ivacaftori hjá mönnum af meðferðarskammti af lumacaftori/ivacaftori, talið upp í sömu röð. Þegar rottum voru gefnir skammtar sem höfðu eiturverkanir á móður olli ivacaftor minnkaðri fósturþyngd, aukinni tíðni afbrigðilegra hálsrifja, ófullkominni myndun rifja, hlykkjóttum rifjum og óeðlilegum bringubeinum, þ.m.t. samruna. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

Ivacaftor hafði áhrif til lækkunar á mæligildum fyrir frjósemi og æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum í skömmtum sem voru 200 mg/kg/sólarhring (sem gaf útsetningu sem var um það bil 11 og 7-föld sú útsetning sem fæst af ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn af ivacaftorhlutanum í Orkambi, samkvæmt samanlögðum AUC-gildum fyrir ivacaftor og umbrotsefni þess framreiknuðum frá útsetningu á 90. degi af 150 mg/kg/sólarhring í 6-mánaða rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og við útsetningu á meðgöngudegi 17 í forkönnun á þroska fósturvísa og fóstra hjá þessari tegund) þegar kvenkyns rottur fengu lyfið fyrir meðgöngu og snemma á meðgöngu. Engin áhrif á mæligildi fyrir

æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum komu fram af ≤ 100 mg/kg/sólarhring (sem gefur útsetningu sem er um það bil 8- og 5-föld sú útsetning sem fæst af ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn af ivacaftorhlutanum í Orkambi, talið upp í sömu röð, samkvæmt samanlögðum AUC-gildum fyrir ivacaftor og umbrotsefni þess framreiknuðum frá útsetningu á 90. degi af 100 mg/kg/sólarhring í 6-mánaða rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og við útsetningu á meðgöngudegi 17 í rannsókn á þroska fósturvísa og fóstra hjá þessari tegund). Ivacaftor fór yfir fylgju hjá þunguðum rottum og kanínum.

Þroski fyrir og eftir fæðingu
Ivacaftor olli ekki þroskafrávikum hjá afkvæmum ungafullra rotta sem fengu skammta til inntöku sem voru 100 mg/kg/sólarhring, frá upphafi þungunar fram yfir fæðingu og mjólkurgjöf (sem gaf útsetningu sem var um það bil 4-föld sú útsetning sem fæst af ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn af ivacaftorhlutanum í Orkambi samkvæmt samanlögðum AUC-gildum fyrir ivacaftor og umbrotsefni þess). Stærri skammtar en 100 mg/kg/sólarhring leiddu til lifunar sem var 92% af viðmiðunarmæligildum og mjólkurgjafar sem var 98% af viðmiðunarmæligildum, sem og til minni líkamsþyngdar afkvæma.

Ung dýr
Ský á augasteini kom fram hjá ungum rottum sem fengu skammt af ivacaftori sem var 0,32-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn samkvæmt altækri útsetningu fyrir ivacaftori og umbrotsefnum þess þegar það er gefið ásamt lumacaftori eins og í Orkambi. Ský á augasteini kom ekki fram hjá fóstrum kvenkyns rottna sem fengu meðferð meðan á líffæramyndun fóstra stóð, hjá rottuungum sem voru útsettir fyrir lyfinu að ákveðnu marki gegnum mjólk áður en þeir hættu á spena eða í rannsóknum á eiturverkunum ivacaftors eftir endurtekna skammta. Hugsanlegt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

Lumacaftor og ivacaftor

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, þar sem lumacaftor og ivacaftor voru gefin samtímis, bentu ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn hvað varðar tilhneigingu til samanlagðra og/eða samverkandi áhrifa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Hýprómellósaasetat súkkínat
Póvídón (K30)
Natríumlárýlsúlfat
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (3350)
Talkúm
Karmín (E120)
Skærblátt FCF (E133)
Indígótín (E132)

Prentblek

Gljálakk
Svart járnoxíð (E172)
Própýlenglýkól
Ammóníaklausn, óblönduð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Orkambi 100 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

3 ár.

Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkning úr pólýklórtríflúoretýleni (PCTFE)/pólývínýlklóríði (PVC) lokað með álþynnu með pappír á.

Orkambi 100 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkning inniheldur 112 filmuhúðaðar töflur (4 pakkningar með 28 töflum).

Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkning inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur.
Fjölpakkningar innihalda 112 filmuhúðaðar töflur (4 pakkningar með 28 töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1059/001
EU/1/15/1059/003
EU/1/15/1059/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Orkambi 100 mg/125 mg kyrni í skammtapoka
Orkambi 150 mg/188 mg kyrni í skammtapoka

2. INNIHALDSLÝSING

Orkambi 100 mg/125 mg kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 100 mg af lumacaftor og 125 mg af ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg kyrni í skammtapoka

Hver skammtapoki inniheldur 150 mg af lumacaftor og 188 mg af ivacaftor.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Kyrni

Hvítt eða beinhvítt kyrni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Orkambi kyrni er ætlað til meðferðar við slímseigjusjúkdómi (e. cystic fibrosis (CF)) hjá sjúklingum 2 ára og eldri sem eru arfhrein m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á CFTR-geninu (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Orkambi skal eingöngu ávísað af læknum sem hafa reynslu af meðferð slímseigjusjúkdóms. Ef arfgerð sjúklingsins er óþekkt skal beita nákvæmri og viðurkenndri arfgerðargreiningaraðferð til þess að staðfesta að um *F508del* stökkbreytinguna sé að ræða á báðum samsætum *CFTR* gensins.

Skammtar

Tafla 1: Ráðleggingar um skömmtun Orkambi fyrir sjúklinga 2 ára og eldri

Aldur	Orkambi skammtur	Heildarskammtur á sólarhring
2 til 5 ára og minna en 14 kg að þyngd	Einn skammtapoki sem inniheldur 100 mg af lumacaftori/125 mg af ivacaftori á 12 klukkustunda fresti	200 mg af lumacaftori/ 250 mg af ivacaftori
2 til 5 ára og 14 kg eða meira að þyngd	Einn skammtapoki sem inniheldur 150 mg af lumacaftori/188 mg af ivacaftori á 12 klukkustunda fresti	300 mg af lumacaftori/ 376 mg af ivacaftori
6 ára og eldri	Sjá nánari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Orkambi töflur	

Sjúklingar geta byrjað meðferð á hvaða vikudegi sem er.
Lyfið á að taka með mat sem inniheldur fitu. Neyta skal máltíðar eða millibita sem inniheldur fitu rétt áður eða rétt eftir að lyfið er tekið inn (sjá kafla 5.2).

Skammtur sem gleymist
Ef minna en 6 klukkustundir eru liðnar síðan skammtur gleymdist, skal taka skammtinn af Orkambi sem átti að taka með mat sem inniheldur fitu. Ef meira en 6 klukkustundir eru liðnar skal segja sjúklingnum að bíða fram að næsta áætluðum skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Samhliða notkun CYP3A-hemla
Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg þegar meðferð með CYP3A-hemlum er hafin hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Orkambi. Hins vegar, þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með öflugum CYP3A-hemlum, skal minnka skammtinn í einn skammtapoka á sólarhring (100 mg af lumacaftori/125 mg af ivacaftori hjá sjúklingum 2 til 5 ára og minna en 14 kg að þyngd; 150 mg af lumacaftori/188 mg af ivacaftori hjá sjúklingum 2 til 5 ára og 14 kg eða meira að þyngd) annan hvern sólarhring fyrstu viku meðferðar til þess að upphafsverkun lumacaftors nái jafnvægi. Eftir að þessu tímabili lýkur skal halda áfram meðferð með ráðlögðum sólarhringsskammti.

Ef gert er hlé á meðferð í meira en eina viku og meðferð síðan hafin aftur meðan á meðferð með öflugum CYP3A-hemlum stendur skal minnka skammtinn í einn skammtapoka á sólarhring (100 mg af lumacaftori/125 mg af ivacaftori hjá sjúklingum 2 til 5 ára og minna en 14 kg að þyngd; 150 mg af lumacaftori/188 mg af ivacaftori hjá sjúklingum 2 til 5 ára og 14 kg eða meira að þyngd) annan hvern sólarhring fyrstu vikuna eftir að meðferð er hafin að nýju. Eftir að þessu tímabili lýkur skal halda áfram meðferð með ráðlögðum sólarhringsskammti (sjá kafla 4.5).

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi
Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 ml/mín. eða minni) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A). Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B), er mælt með því að minnka skammtinn.

Engin reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C), en búist er við að útsetning fyrir lyfinu sé meiri en hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Því skal eftir mat á áhættu og ávinningi meðferðar nota Orkambi með varúð og minni skammti hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Sjá aðlögun skammta fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi í töflu 2.

Tafla 2: Ráðleggingar um skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi

Skert lifrarstarfsemi	Skammtaaðlögun	Heildarskammtur á sólarhring
Væg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A)	Engin skammtaaðlögun	*Fyrir sjúklinga 2 til 5 ára og < 14 kg* 200 mg af lumacaftori + 250 mg af ivacaftori *Fyrir sjúklinga 2 til 5 ára og ≥ 14 kg* 300 mg af lumacaftori + 376 mg af ivacaftori
Miðlungsmikil skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B)	1 skammtapoki að morgni á hverjum degi og 1 skammtapoki að kvöldi annan hvern dag	*Fyrir sjúklinga á aldrinum 2 til 5 ára og < 14 kg* dagur 1: 200 mg af lumacaftori + 250 mg af ivacaftori dagur 2: 100 mg af lumacaftori + 125 mg af ivacaftori *Fyrir sjúklinga 2 til 5 ára og ≥ 14 kg* dagur 1: 300 mg af lumacaftori + 376 mg af ivacaftori dagur 2: 150 mg af lumacaftori + 188 mg af ivacaftori
Veruleg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C)	1 skammtapoki á hverjum degi eða sjaldnar	*Fyrir sjúklinga á aldrinum 2 til 5 ára og < 14 kg* 100 mg af lumacaftori + 125 mg af ivacaftori *Fyrir sjúklinga 2 til 5 ára og ≥ 14 kg* 150 mg af lumacaftori + 188 mg af ivacaftori

Börn
Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Orkambi hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Hver skammtapoki er eingöngu einnota.

Blanda skal öllu innihaldi skammtapokans með kyrninu saman við eina teskeið (5 ml) af mjúkum mat eða vökva sem hentar aldri og neyta skal allrar blöndunnar. Dæmi um mjúkan mat eru maukaðir ávextir, bragðbætt jógúrt og mjólk eða ávaxtasafi. Maturinn eða vökvinn á að vera við stofuhita eða kaldari. Sýnt hefur verið fram á að blandan er stöðug í eina klukkustund eftir blöndun og því skal neyta hennar innan þess tíma.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með slímseigjusjúkdóm sem eru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu

Lumacaftor/ivacaftor hefur ekki verkun hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem hafa *F508del* stökkbreytinguna á einni samsætu auk annarrar samsætu með stökkbreytingu sem talin er leiða til skorts á CFTR myndun eða sem sýnir ekki svörun við ivacaftori *in vitro* (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með slímseigjusjúkdóm sem hafa stökkbreytingu sem hefur áhrif á opnun og lokun jónaganga (flokkur III), á *CFTR* geninu

Lumacaftor/ivacaftor hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem hafa stökkbreytingu sem hefur áhrif á opnun og lokun jónaganga (flokkur III) á *CFTR* geninu á einni samsætu, með eða án *F508del* stökkbreytingarinnar á hinni samsætunni. Þar sem útsetning fyrir ivacaftori er mjög verulega minnkuð þegar lyfið er gefið í samsettri meðferð með lumacaftori, skal ekki nota lumacaftor/ivacaftor hjá þessum sjúklingum.

Aukaverkanir á öndunarfæri

Aukaverkanir á öndunarfæri (t.d. óþægindi fyrir brjósti, mæði, berkjukrampi og óeðlileg öndun) voru algengari í upphafi meðferðar með lumacaftori/ivacaftori. Alvarlegar aukaverkanir á öndunarfæri sáust oftar hjá sjúklingum með áætlað prósentuhlutfall fráblásturs á einni sekúndu ($ppFEV_1$) < 40 og geta leitt til þess að stöðva þurfi meðferð með lyfinu. Klínísk reynsla hjá sjúklingum með $ppFEV_1$ < 40 er takmörkuð og mælt er með auknu eftirliti með þessum sjúklingum í upphafi meðferðar (sjá kafla 4.8). Skammvinn lækkun á FEV_1 hefur einnig sést hjá sumum sjúklingum við upphaf meðferðar með lumacaftori/ivacaftori. Engin reynsla er af því að hefja meðferð með lumacaftori/ivacaftori hjá sjúklingum sem eru með versnun einkenna frá öndunarfærum og ekki er mælt með því að hefja meðferð með lumacaftori/ivacaftori hjá sjúklingum sem eru með versnun einkenna frá öndunarfærum.

Áhrif á blóðþrýsting

Hækkaður blóðþrýstingur hefur sést hjá sumum sjúklingum á meðferð með lumacaftori/ivacaftori. Hafa skal reglubundið eftirlit með blóðþrýstingi hjá öllum sjúklingum meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar með langt genginn lifrarsjúkdóm

Óeðlileg lifrarstarfsemi, þ.m.t. langt genginn lifrarsjúkdómur, getur verið til staðar hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Greint hefur verið frá versnandi lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm. Greint hefur verið frá vantempraðri lifrarstarfsemi, þ.m.t. lifrarbilun sem leiddi til dauða, hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru með undirliggjandi skorpulifur og/eða háþrýsting í portæð og eru á meðferð með lumacaftori/ivacaftori. Nota skal lumacaftor/ivacaftor með varúð hjá sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm og eingöngu ef talið er að ávinningur vegi þyngra en áhætta. Ef lumacaftor/ivacaftor er notað hjá þessum sjúklingum skal hafa náið eftirlit með þeim í upphafi meðferðar og minnka skal skammtinn (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Aukaverkanir á lifur og gall

Algengt er að tilkynnt hafi verið um hækkaða transamínasa hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru á meðferð með lumacaftori/ivacaftori. Í sumum tilvikum hafa þessar hækkanir verið í tengslum við samhliða hækkanir á heildarbilirúbíni í sermi. Transamínasahækkanir hafa oftar sést hjá börnum en fullorðnum sjúklingum. Innan ákveðinna aldurshópa sjúklinga á aldrinum 2 til 5 ára hafa transamínasahækkanir sést oftar en hjá þeim sem eru 6 til 11 ára (sjá kafla 4.8).

Vegna þess að ekki er hægt að útiloka tengsl við lifrarskemmdir er mælt með að gerðar séu rannsóknir á lifrarstarfsemi (ALAT, ASAT og bilirúbíni) áður en meðferð með lumacaftori/ivacaftori er hafin, á

3 mánaða fresti á fyrsta ári meðferðar og árlega eftir það. Hjá sjúklingum með sögu um hækkanir á ALAT, ASAT eða bilirúbíni skal íhuga tíðara eftirlit.

Ef um verulega hækkun á ALAT eða ASAT er að ræða, með eða án bilirúbínhækkunar (annaðhvort ALAT eða ASAT > 5-föld eðlileg efri mörk, eða ALAT eða ASAT > 3-föld eðlileg efri mörk ásamt bilirúbíngildi > 2-föld eðlileg efri mörk og/eða sýnileg gula), skal stöðva gjöf lumacaftors/ivacaftors og hafa náið eftirlit með blóðrannsóknum þar til niðurstöðurnar eru innan eðlilegra marka að nýju. Framkvæma skal ítarlega rannsókn á hugsanlegum orsökum og fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til klínískrar framvindu. Þegar transamínasahækkanir hafa gengið til baka skal íhuga ávinning og áhættu af því að hefja lyfjagjöf að nýju (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Milliverkanir við önnur lyf

Hvarfefni fyrir CYP3A
Lumacaftor er öflugur CYP3A-virki. Ekki er mælt með notkun samtímis næmum CYP3A hvarfefnum eða CYP3A hvarfefnum sem eru með þröngt meðferðarbil (sjá kafla 4.5).

Ekki skal treysta á getnaðarvarnarhormóna sem örugga getnaðarvörn, þ.m.t. til inntöku, inndælingar, notkunar um húð og ísetningar í vef, séu þeir eru notaðar samtímis Orkambi (sjá kafla 4.5).

Öflugir CYP3A4-virkjar
Ivacaftor er hvarfefni fyrir CYP3A4 og CYP3A5. Því er ekki mælt með notkun samtímis öflugum CYP3A-virkjum (t.d. rifampicíni og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun lumacaftors/ivacaftors hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Ský á augasteini

Greint hefur verið frá tilvikum um ský á augasteini, sem ekki er meðfætt og hefur ekki áhrif á sjón, hjá börnum á meðferð með lumacaftori/ivacaftori og ivacaftori einu sér. Þó að aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum tilvikum (svo sem notkun barkstera eða útsetning fyrir geislun) er ekki hægt að útiloka að mögulega áhættu megi rekja til ivacaftors (sjá kafla 5.3). Mælt er með augnskoðun við upphaf meðferðar og með reglulegu millibili hjá börnum sem byrja á meðferð með lumacaftori/ivacaftori.

Líffæraþegar

Lumacaftor/ivacaftor hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru með slímseigjusjúkdóm og hafa gengist undir líffæraígræðslu. Því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá líffæraþegum. Sjá milliverkanir við ónæmisbælandi lyf í kafla 4.5.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samkvæmt útsetningu fyrir lyfinu og uppgefnum skömmtum eru milliverkanir taldar vera þær sömu fyrir alla styrkleika og öll lyfjaform.

Lumacaftor er öflugur CYP3A-virki og ivacaftor er vægur CYP3A-hemill þegar lyfin eru gefin hvort fyrir sig í einlyfjameðferð. Önnur lyf geta hugsanlega haft áhrif á lumacaftor/ivacaftor þegar þau eru gefin samhliða og lumacaftor/ivacaftor geta einnig haft áhrif á önnur lyf.

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á lumacaftor/ivacaftor

CYP3A-hemlar
Gjöf lumacaftors/ivacaftors samtímis ítrakónazóli, sem er öflugur CYP3-hemill, hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir lumacaftori en jók útsetningu fyrir ivacaftori 4,3-falt. Vegna virkjandi áhrifa lumacaftors á CYP3A við jafnvægi er ekki búist við að nettóútsetning fyrir ivacaftori sé meiri þegar það er gefið samtímis CYP3A-hemli en þegar það er gefið án lumacaftors í 150 mg skammti á 12 klst. fresti, sem er viðurkenndur skammtur af ivacaftori í einlyfjameðferð.

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg við upphaf meðferðar með CYP3A-hemlum hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með lumacaftori/ivacaftori. Hins vegar, þegar meðferð með lumacaftori/ivacaftori er hafin hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með öflugum CYP3A-hemlum, skal aðlaga skammtinn (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð við notkun samhliða miðlungsöflugum eða vægum CYP3A-hemlum.

CYP3A-virkjar
Gjöf lumacaftors/ivacaftors samtímis rifampicíni, öflugs CYP3A-virkja, hafði lágmarksáhrif á útsetningu fyrir lumacaftori, en dró úr útsetningu fyrir ivacaftori (AUC) um 57%. Því er ekki mælt með gjöf lumacaftors/ivacaftors samtímis öflugum CYP3A-virkjum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð við notkun samhliða miðlungsöflugum eða vægum CYP3A-virkjum.

Hugsanleg áhrif lumacaftors/ivacaftors á önnur lyf

CYP3A hvarfefni
Lumacaftor er öflugur CYP3A-virki. Ivacaftor er vægur CYP3A-hemill þegar það er gefið í einlyfjameðferð. Gert er ráð fyrir að nettóverkun meðferðar með lumacaftori/ivacaftori sé öflug CYP3A-virkjun. Því gæti notkun lumacaftors/ivacaftors samhliða CYP3A hvarfefnum dregið úr útsetningu fyrir þessum hvarfefnum (sjá kafla 4.4).

P-gp hvarfefni
In vitro rannsóknir sýna að lumacaftor getur hugsanlega bæði hamlað og virkjað P-gp. Auk þess sýndi klínísk rannsókn á einlyfjameðferð með ivacaftori að ivacaftor er vægur hemill á P-gp. Því gæti samhliða notkun lumacaftors/ivacaftors og P-gp hvarfefna (t.d. dígoxíns) breytt útsetningu fyrir þessum hvarfefnum.

CYP2B6 og CYP2C hvarfefni
Milliverkanir við hvarfefni CYP2B6 og CYP2C hafa ekki verið rannsakaðar *in vivo*. *In vitro* rannsóknir benda til þess að lumacaftor geti hugsanlega virkjað CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, hins vegar hefur einnig orðið vart við hömlun CYP2C8 og CYP2C9 *in vitro*. Auk þess benda *in vitro* rannsóknir til þess að ivacaftor geti hamlað CYP2C9. Því getur samhliða meðferð með lumacaftori/ivacaftori breytt (þ.e. annaðhvort aukið eða minnkað) útsetningu fyrir CYP2C8 og CYP2C9 hvarfefnum, dregið úr útsetningu fyrir CYP2C19 hvarfefnum og dregið verulega úr útsetningu fyrir CYP2B6 hvarfefnum.

Hugsanlegar milliverkanir lumacaftors/ivacaftors við flutningsprótein

In vitro tilraunir sýna að lumacaftor er hvarfefni fyrir BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Gjöf Orkambi samhliða lyfjum sem hamla BCRP getur aukið plasmaþéttni lumacaftors. Lumacaftor er hemill á lífrænu anjónaflutningspróteinin (e. Organic Anion Transporter (OAT)) 1 og 3. Lumacaftor og ivacaftor eru hemlar á BCRP. Gjöf Orkambi samhliða lyfjum sem eru hvarfefni fyrir OAT1/3 og BCRP flutning geta aukið plasmaþéttni slíkra lyfja. Lumacaftor og ivacaftor eru hvorki hemlar á OATP1B1 og OATP1B3 né lífrænu katjónaflutningspróteinin (e. Organic Cation Transporter (OCT)) 1 og 2. Ivacaftor er ekki hemill á OAT1 og OAT3.

Staðfestar milliverkanir og aðrar hugsanlega mikilvægar milliverkanir

Í töflu 3 má sjá staðfest eða áætluð áhrif lumacaftors/ivacaftors á önnur lyf og áhrif annarra lyfja á lumacaftor/ivacaftor. Upplýsingarnar sem koma fram í töflu 3 eru aðallega úr *in vitro* rannsóknum. Ráðleggingarnar sem gefnar eru undir „Klínísk athugasemd“ í töflu 3 eru byggðar á rannsóknum á milliverkunum, klínísku mikilvægi eða áætluðum milliverkunum m.t.t. brotthvarfsferla. Milliverkanir sem hafa mest klínískt mikilvægi eru taldar upp fyrst.

Tafla 3: Staðfestar milliverkanir og aðrar hugsanlega mikilvægar milliverkanir – skammtaráðleggingar fyrir notkun lumacaftors/ivacaftors samhliða öðrum lyfjum

Flokkur samhliða lyfs: **Heiti virks efnis**	**Verkun**	**Klínísk athugasemd**
Samhliða lyf með mest klínískt mikilvægi		
Ofnæmislyf:		
montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Vegna virkjunar á CYP3A/2C8/2C9 af völdum LUM	Engin skammtaaðlögun montelukasts er ráðlögð. Viðhafa skal viðeigandi klínískt eftirlit, eftir því sem við á, þegar lyfið er gefið samhliða lumacaftori/ivacaftori. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir montelukasti, sem getur dregið úr verkun þess.
fexófenadín	↔ LUM, IVA	
	↑ eða ↓ fexófenadín Vegna hugsanlegrar virkjunar eða hömlunar á P-gp	Þörf gæti verið á skammtaaðlögun fexófenadíns til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur breytt útsetningu fyrir fexófenadíni.
Sýklalyf:		
klaritrómýcin, telitrómýcin	↔ LUM ↑ IVA Vegna hömlunar á CYP3A af völdum klaritrómýcins, telitrómýcins	Engin skammtaaðlögun lumacaftors/ivacaftors er ráðlögð þegar meðferð með klaritrómýcini eða telitrómýcini er hafin hjá sjúklingum sem eru að taka lumacaftor/ivacaftor.
	↓ klaritrómýcin, telitrómýcin Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	Minnka skal skammtinn af lumacaftori/ivacaftori í einn skammtapoka annan hvern dag á fyrstu viku meðferðar þegar meðferð með lumacaftori/ivacaftori er hafin hjá sjúklingum sem eru að taka klaritrómýcin eða telitrómýcin. Íhuga ætti annan valkost en þessi sýklalyf, svo sem azitrómýcin. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir klaritrómýcini og telitrómýcini, sem getur dregið úr verkun þeirra.

Flokkur samhliða lyfs: **Heiti virks efnis**	**Verkun**	**Klínísk athugasemd**
erytrómýcin	↔ LUM ↑ IVA Vegna hömlunar á CYP3A af völdum erytrómýcins	Engin skammtaaðlögun lumacaftors/ivacaftors er ráðlögð þegar lyfið er gefið samhliða erytrómýcini.
	↓ erytrómýcin Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	Íhuga ætti annan valkost en erytrómýcin, svo sem azitrómýcin. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir erytrómýcini, sem getur dregið úr verkun þess.
Krampaleysandi lyf: karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín	↔ LUM ↓ IVA Vegna virkjunar á CYP3A af völdum þessara krampa-leysandi lyfja	
	↓ karbamazepín, fenóbarbítal, fenýtóín Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	Ekki er mælt með samhliða notkun lumacaftors/ivacaftors með þessum krampaleysandi lyfjum. Útsetning fyrir ivacaftori og fyrir krampaleysandi lyfinu getur verið verulega minnkuð, sem getur dregið úr verkun beggja virku efnanna.
Sveppalyf: ítrakónazól*, ketókónazól, posakónazól, vorikónazól	↔ LUM ↑ IVA Vegna hömlunar á CYP3A af völdum þessara sveppalyfja	Engin skammtaaðlögun lumacaftors/ivacaftors er ráðlögð þegar meðferð með þessum sveppalyfjum er hafin hjá sjúklingum sem eru að taka lumacaftor/ivacaftor.
	↓ ítrakónazól, ketókónazól, vorikónazól Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	Minnka skal skammtinn af lumacaftori/ivacaftori í einn skammtapoka annan hvern dag á fyrstu viku meðferðar þegar meðferð með lumacaftori/ivacaftori er hafin hjá sjúklingum sem eru að taka þessi sveppalyf.
	↓ posakónazól Vegna virkjunar á UGT af völdum LUM	Ekki er mælt með samhliða notkun lumacaftors/ivacaftors með þessum sveppalyfjum. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum m.t.t. gegnumbrots-sveppasýkinga ef slík lyf eru nauðsynleg. Notkun lumacaftors/ivacaftors getur dregið úr útsetningu fyrir þessum sveppalyfjum, sem getur dregið úr verkun þeirra.

Flokkur samhliða lyfs: **Heiti virks efnis**	**Verkun**	**Klínísk athugasemd**
flúkónazól	↔ LUM ↑ IVA Vegna hömlunar á CYP3A af völdum flúkónazóls	Engin skammtaaðlögun lumacaftors/ivacaftors er ráðlögð þegar lyfið er gefið samhliða flúkónazóli.
	↓ flúkónazól Vegna virkjunar af völdum LUM; úthreinsun flúkónazóls verður aðallega með útskilnaði óbreytts lyfs um nýru, hins vegar hefur orðið vart við lítillega minnkun á útsetningu fyrir flúkónazóli af völdum öflugra virkja	Þörf gæti verið á stærri skammti af flúkónazóli til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir flúkónazóli, sem getur dregið úr verkun þess.
Bólgueyðandi lyf: íbúprófen	↔ LUM, IVA	
	↓ íbúprófen Vegna virkjunar á CYP3A/2C8/2C9 af völdum LUM	Þörf gæti verið á stærri skammti af íbúprófeni til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir íbúprófeni, sem getur dregið úr verkun þess.
Lyf gegn mýkóbakteríum: rifabútín, rifampicín*, rifapentín	↔ LUM ↓ IVA Vegna virkjunar á CYP3A af völdum lyfja gegn mýkóbakteríum	
	↓ rifabútín Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	Ekki er mælt með notkun lumacaftors/ivacaftors samhliða þessum lyfjum gegn mýkóbakteríum. Útsetning fyrir ivacaftori verður minni, sem getur dregið úr verkun lumacaftors/ivacaftors. Þörf gæti verið á stærri skammti af rifabútíni til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir rifabútíni, sem getur dregið úr verkun þess.
	↔ rifampicín, rifapentín	

Flokkur samhliða lyfs: **Heiti virks efnis**	**Verkun**	**Klínísk athugasemd**
Benzódíazepín: mídazólam, tríazólam	↔ LUM, IVA ↓ mídazólam, tríazólam Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	 Ekki er mælt með notkun lumacaftors/ivacaftors samhliða þessum benzódíazepínum. Lumacaftor/ivacaftor dregur úr útsetningu fyrir mídazólami og tríazólami, sem dregur úr verkun þeirra.
Getnaðarvarnar-hormónar: etinýlestradíól, noretindrón og önnur prógestógen	↓ ethinýlestradíól, noretindrón og önnur prógestógen Vegna virkjunar á CYP3A/UGT af völdum LUM	Ekki skal treysta á getnaðarvarnarhormóna sem örugga getnaðarvörn, þ.m.t. til inntöku, inndælingar, notkunar um húð og ísetningar í vef, séu þeir notaðar samtímis lumacaftori/ivacaftori. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir getnaðarvarnarhormónum, sem getur dregið úr verkun þeirra.
Ónæmisbælandi lyf: cýklósporín, everólímus, sírólímus, takrólímus (notuð eftir líffæraígræðslu)	↔ LUM, IVA ↓ cýklósporín, everólímus, sírólímus, takrólímus Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	 Ekki er mælt með notkun lumacaftors/ivacaftors samhliða þessum ónæmisbælandi lyfjum. Lumacaftor/ivacaftor dregur úr útsetningu fyrir þessum ónæmisbælandi lyfjum, sem getur dregið úr verkun þessara ónæmisbælandi lyfja. Notkun lumacaftors/ivacaftors hjá líffæraþegum hefur ekki verið rannsökuð.
Prótónupumpuhemlar: esómeprazól, lansóprazól, ómeprazól	↔ LUM, IVA ↓ esómeprazól, lansóprazól, ómeprazól Vegna virkjunar á CYP3A/2C19 af völdum LUM	 Þörf gæti verið á stærri skammti af prótónupumpuhemlum til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir prótónupumpuhemlum, sem getur dregið úr verkun lumacaftors/ivacaftors.
Jurtalyf: jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)	↔ LUM ↓ IVA Vegna virkjunar á CYP3A af völdum jóhannesarjurtar	Ekki er mælt með notkun lumacaftors/ivacaftors samhliða jóhannesarjurt. Útsetning fyrir ivacaftori verður minni, sem getur dregið úr verkun lumacaftors/ivacaftors.

Flokkur samhliða lyfs: **Heiti virks efnis**	**Verkun**	**Klínísk athugasemd**
Önnur samhliða lyf sem hafa klínískt mikilvægi		
Lyf við hjartsláttaróreglu: dígoxín	↔ LUM, IVA	
	↑ eða ↓ dígoxín Vegna hugsanlegrar virkjunar eða hömlunar á P-gp	Hafa skal eftirlit með þéttni dígoxíns í sermi og títra skal skammtinn til að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur breytt útsetningu fyrir dígoxíni.
Segavarnarlyf: dabigatran	↔ LUM, IVA	
	↑ eða ↓ dabigatran Vegna hugsanlegrar virkjunar eða hömlunar á P-gp	Hafa skal viðeigandi klínískt eftirlit við gjöf samtímis lumacaftori/ivacaftori. Þörf gæti verið á skammtaaðlögun dabigatrans til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur breytt útsetningu fyrir dabigatrani.
warfarín	↔ LUM, IVA	
	↑ eða ↓ warfarín Vegna hugsanlegrar virkjunar eða hömlunar á CYP2C9 af völdum LUM	Hafa skal eftirlit með INR (International Normalised Ratio) þegar þörf er á að gefa warfarín samtímis lumacaftori/ivacaftori. Lumacaftor/ivacaftor getur breytt útsetningu fyrir warfaríni.
Þunglyndislyf: citalópram, escitalópram, sertralín	↔ LUM, IVA	
	↓ citalópram, escitalópram, sertralín Vegna virkjunar á CYP3A/2C19 af völdum LUM	Þörf gæti verið á stærri skammti af þunglyndislyfjum til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir þunglyndislyfjum, sem getur dregið úr verkun þeirra.
búprópíón	↔ LUM, IVA	
	↓ búprópíón Vegna virkjunar á CYP2B6 af völdum LUM	Þörf gæti verið á stærri skammti af búprópíóni til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir búprópíóni, sem getur dregið úr verkun þess.

Flokkur samhliða lyfs: **Heiti virks efnis**	**Verkun**	**Klínísk athugasemd**
Altækir barksterar: metýlprednisólón, prednisón	↔ LUM, IVA	
	↓ metýlprednisólón, prednisón Vegna virkjunar á CYP3A af völdum LUM	Þörf gæti verið á stærri skammti af altækum barksterum til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir metýlprednisólóni og prednisóni, sem getur dregið úr verkun þeirra.
H_2-blokkar: ranitidín	↔ LUM, IVA	
	↑ eða ↓ ranitidín Vegna hugsanlegrar virkjunar eða hömlunar á P-gp	Þörf getur verið á að aðlaga skammta af ranitidíni til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur breytt útsetningu fyrir ranitidini.
Sykursýkilyf til inntöku: repaglíníð	↔ LUM, IVA	
	↓ repaglíníð Vegna virkjunar á CYP3A/2C8 af völdum LUM	Þörf gæti verið á stærri skammti af repaglíníði til þess að ná tilætluðum klínískum áhrifum. Lumacaftor/ivacaftor getur dregið úr útsetningu fyrir repaglíníði, sem getur dregið úr verkun þess.

Athugið: ↑ = aukning, ↓ = minnkun, ↔ = engin breyting; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.
* Byggt á klínískum rannsóknum á milliverkunum. Allar aðrar milliverkanir sem eru sýndar eru áætlaðar.

Falskt jákvæðar niðurstöður prófana fyrir tetrahýdrókannabinóli í þvagi
Tilkynnt hefur verið um falskt jákvæðar niðurstöður skimunarprófa fyrir tetrahýdrókannabinóli (THC) í þvagi hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Orkambi. Íhuga skal notkun annarrar aðferðar til að staðfesta að niðurstöður séu réttar.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun lumacaftors/ivacaftors á meðgöngu. Dýrarannsóknir á lumacaftori og ivacaftori benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á þroska eða æxlun, en hins vegar sáust áhrif af ivacaftori einu sér í skömmtum sem höfðu eiturverkanir á móður (sjá kafla 5.3). Til öryggis er æskilegt að forðast notkun lumacaftors/ivacaftors á meðgöngu nema meðferð með lumacaftori/ivacaftori sé nauðsynleg vegna klínísks ástands móðurinnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort lumacaftor og/eða ivacaftor eða umbrotsefni þeirra skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar úr dýrarannsóknum hafa sýnt að bæði lumacaftor og ivacaftor skiljast út í mjólk hjá mjólkandi kvenkyns rottum. Því er ekki hægt að útiloka hættu fyrir barn sem er á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og

ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með lumacaftori/ivacaftori.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lumacaftors og/eða ivacaftors á frjósemi manna. Lumacaftor hafði engin áhrif á frjósemi og æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum samkvæmt mæligildum. Ivacaftor dró úr frjósemi og æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum samkvæmt mæligildum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ivacaftor, sem er annað virku efnanna í Orkambi, hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ivacaftor getur valdið sundli (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja skal sjúklingum sem finna fyrir sundli meðan þeir taka Orkambi að stunda ekki akstur og nota ekki vélar fyrr en einkennin hafa horfið.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi
Algengustu aukaverkanirnar í klínískum 3. stigs rannsóknum voru mæði (14,0% samanborið við 7,8% af lyfleysu), niðurgangur (11,0% samanborið við 8,4% af lyfleysu) og ógleði (10,2% samanborið við 7,6% af lyfleysu).

Alvarlegar aukaverkanir voru m.a. aukaverkanir á lifur og gall, t.d. transamínasahækkanir, gallteppulifrarbólga og lifrarheilakvilli.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greindar voru í 3. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu sem stóðu í 24 vikur (rannsóknum 1 og 2) hjá sjúklingum 12 ára og eldri og í samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 24 vikur hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 11 ára (rannsókn 7), sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu, eru settar fram í töflu 4 og eru taldar upp eftir líffærakerfi og tíðni. Í töflu 4 eru einnig settar fram aukaverkanir sem komu fyrir af ivacaftori einu sér. Aukaverkunum er raðað eftir tíðni samkvæmt MedDRA: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000); og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 4: Aukaverkanir hjá sjúklingum á meðferð með lumacaftori/ivacaftori og hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ivacaftori einu sér

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoksbólga*
	Algengar	Sýking í efri hluta öndunarfæra, nefslímhúðarbólga
Æðar	Sjaldgæfar	Háþrýstingur
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl*
	Sjaldgæfar	Lifrarheilakvilli†
Eyru og völundarhús	Algengar	Eyrnaverkur*, óþægindi í eyra*, eyrnasuð*, blóðsókn í hljóðhimnu*, truflun á starfsemi bogaganga*
	Sjaldgæfar	Eyrnastífla*

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoksbólga*
	Algengar	Sýking í efri hluta öndunarfæra, nefslímhúðarbólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Nefstífla, mæði, hósti með uppgangi, aukinn hráki
	Algengar	Óeðlileg öndun, verkur í koki, skútastífla*, nefrennsli, roði í koki*, berkjukrampi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir*, verkir í efri hluta kviðar, niðurgangur, ógleði
	Algengar	Vindgangur, uppköst
Lifur og gall	Algengar	Transamínasahækkanir
	Sjaldgæfar	Gallteppulifrarbólga‡
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Óreglulegar tíðir, tíðaverkir, millitíðablæðingar, fyrirferð í brjósti*
	Sjaldgæfar	Óeðlilega miklar tíðablæðingar, tíðateppa, stuttur tíðahringur, brjóstabólga*, brjóstastækkun hjá karlmönnum*, óeðlileg geirvarta*, verkur í geirvörtu*, fátíðir
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Bakteríur í hráka*
	Algengar	Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði
	Sjaldgæfar	Hækkaður blóðþrýstingur

* Aukaverkanir og tíðni sem fram kom hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð með ivacaftori.
† 1 sjúklingur af 738
‡ 2 sjúklingar af 738

Upplýsingar um öryggi hjá 1.029 sjúklingum 12 ára og eldri sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu og fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori í allt að 96 vikur til viðbótar í framlengdu (e. rollover) langtímarannsókninni á öryggi og verkun (rannsókn 3) voru svipaðar og í 24-vikna samanburðarrannsóknunum með lyfleysu (sjá kafla 5.1).

<u>Lýsing á völdum aukaverkunum</u>

Aukaverkanir á lifur og gall
Meðan á rannsóknum 1 og 2 stóð var tíðni hámarksgilda transamínasa (ASAT eða ALAT) > 8, > 5 og > 3 x eðlileg efri mörk, 0,8%; 2,0% og 5,2% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori og 0,5%, 1,9% og 5,1% hjá þeim sem fengu lyfleysu, talið upp í sömu röð. Tíðni transamínasatengdra aukaverkana var 5,1% hjá sjúklingum sem fengu lumacaftor/ivacaftor og 4,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Sjö sjúklingar sem fengu lumacaftor/ivacaftor fengu alvarlegar lifrartengdar aukaverkanir með hækkuðum transamínösum, þ.m.t. 3 með samhliða hækkun á heildarbilirúbíni. Eftir að meðferð með lumacaftori/ivacaftori var hætt, náðu niðurstöður rannsókna á lifrarstarfsemi aftur upphafsgildum eða löguðust verulega hjá öllum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Meðal 7 sjúklinga með undirliggjandi skorpulifur og/eða háþrýsting í portæð sem fengu lumacaftor/ivacaftor í 3. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu varð vart við versnandi lifrarstarfsemi með hækkunum á ALAT, ASAT og bilirúbíni, sem og lifrarheilakvilla hjá einum sjúklingi. Þessi aukaverkun átti sér stað innan 5 daga frá upphafi meðferðar og gekk til baka eftir að meðferð með lumacaftori/ivacaftori var hætt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum um vantempraða lifrarstarfsemi eftir markaðssetningu, þ.m.t. lifrarbilun sem leiddi til dauða, hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru með undirliggjandi skorpulifur og/eða háþrýsting í portæð og eru á meðferð með lumacaftori/ivacaftori (sjá kafla 4.4).

Aukaverkanir á öndunarfæri
Meðan á rannsóknum 1 og 2 stóð var tíðni aukaverkana á öndunarfæri (t.d. óþægindi fyrir brjósti, mæði, berkjukrampa og óeðlilegrar öndunar) 26,3% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori samanborið við 17,0% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni þessara aukaverkana var hærri hjá sjúklingum með lægra FEV_1 gildi fyrir meðferð. Um það bil þrír fjórðu hlutar þessara aukaverkana hófust í fyrstu viku meðferðar og hjá flestum sjúklingum gengu aukaverkanirnar til baka án þess að hlé væri gert á meðferðinni. Flestar aukaverkanirnar voru vægar eða miðlungsmiklar, ekki alvarlegar og leiddu ekki til þess að meðferð væri hætt (sjá kafla 4.4).

Meðan á 24-vikna, opinni, 3b. stigs klínískri rannsókn stóð (rannsókn 5) hjá 46 sjúklingum 12 ára og eldri með langt genginn lungnasjúkdóm ($ppFEV_1 < 40$) [upphafsgildi $ppFEV_1$ 29,1 að meðaltali (á bilinu: 18,3 til 42,0)] var tíðni aukaverkana á öndunarfæri 65,2%. Í undirhóp 28 sjúklinga sem fengu fullan skammt af lumacaftori/ivacaftori í upphafi (2 töflur á 12 klst. fresti) var tíðnin 71,4% og hjá 18 sjúklingum sem fengu minni skammt af lumacaftori/ivacaftori í upphafi (1 tafla á 12 klst. fresti í allt að 2 vikur og var síðan aukinn í fullan skammt) var tíðnin 55,6%. Af þeim sjúklingum sem fengu fullan skammt af lumacaftori/ivacaftori í upphafi, fékk einn sjúklingur alvarlega aukaverkun á öndunarfæri, skammturinn var minnkaður hjá þremur sjúklingum og þrír sjúklingar hættu meðferð. Engar alvarlegar aukaverkanir á öndunarfæri, skammtaminnkun eða stöðvun meðferðar komu fram hjá sjúklingum sem fengu hálfan skammt í upphafi (sjá kafla 4.4).

Óeðlilegar tíðir
Meðan á rannsóknum 1 og 2 stóð var tíðni samanlagðra óeðlilegra tíða (tíðateppu, tíðaverkja, mikilla blæðinga, óreglulegra blæðinga, millitíðablæðinga, fátíða og tíðra tíðablæðinga) 9,9% hjá konum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori og 1,7% hjá konum sem fengu lyfleysu. Þessar aukaverkanir á tíðir komu oftar fyrir hjá undirhópi kvensjúklinga sem tóku getnaðarvarnahormóna (25,0%) samanborið við sjúklinga sem ekki tóku getnaðarvarnarhormóna (3,5%) (sjá kafla 4.5). Flestar þessara aukaverkana voru vægar eða miðlungsmiklar og ekki alvarlegar. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori gengu tveir þriðju hlutar þessara aukaverkana til baka og var miðgildi tímalengdarinnar 10 dagar.

Hækkaður blóðþrýstingur
Meðan á rannsóknum 1 og 2 stóð voru aukaverkanir sem tengdust hækkuðum blóðþrýstingi (t.d. háþrýstingur og hækkaður blóðþrýstingur) tilkynntar hjá 0,9% (7/738) sjúklinga sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori en ekki hjá neinum þeirra sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem fengu lumacaftor/ivacaftor (upphafsgildi slagbilsþrýstings að meðaltali 114 mmHg og upphafsgildi lagbilsþrýstings að meðaltali 69 mmHg) var hámarksaukning frá meðalupphafsgildi slagbilsþrýstings 3,1 mmHg og lagbilsþrýstings 1,8 mmHg. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (upphafsgildi slagbilsþrýstings að meðaltali 114 mmHg og upphafsgildi lagbilsþrýstings að meðaltali 69 mmHg) var hámarksaukning frá meðalupphafsgildi slagbilsþrýsings 0,9 mmHg og lagbilsþrýstings 0,9 mmHg.

Hlutfall sjúklinga með slagbilsþrýsting > 140 mmHg eða lagbilsþrýsting > 90 mmHg í að minnsta kosti tveimur mælingum var 3,4% og 1,5% hjá þeim sjúklingum sem fengu lumacaftor/ivacaftor samanborið við 1,6% og 0,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

<u>Börn</u>

Upplýsingar um öryggi voru metnar hjá 60 sjúklingum á aldrinum 2 til 5 ára (rannsókn 8), 161 sjúklingi á aldrinum 6 til 11 ára (rannsóknir 6 og 7) og hjá 194 sjúklingum á aldrinum 12 til 17 ára með slímseigjusjúkdóm sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og sem fengu lumacaftor/ivacaftor í klínískum rannsóknum. Sjúklingar á aldrinum 12 til 17 ára voru teknir með í rannsóknir 1 og 2.

Upplýsingar um öryggi hjá þessum börnum eru almennt í samræmi við það sem gerist hjá fullorðnum sjúklingum.

Gögn um langtímaöryggi úr 96 vikna framlengdri framhaldsrannsókn (rollover extension study) hjá 57 sjúklingum 2 ára og eldri sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu voru almennt í samræmi við gögn úr fyrri 24 vikna rannsókninni (parent study) hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 5 ára (rannsókn 8) og gögn um öryggi hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 11 ára.

Gögn um langtímaöryggi úr 96 vikna framlengdri framhaldsrannsókn (rollover extension study) hjá 239 sjúklingum 6 ára og eldri sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu (rannsókn 9) voru almennt í samræmi við gögn úr fyrri 24 vikna rannsóknum (parent studies) hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 11 ára (rannsókn 6 og rannsókn 7).

Lýsing á völdum aukaverkunum hjá börnum á aldrinum 2 til 11 ára
Aukaverkanir á lifur og gall
Meðan á 24-vikna, opnu, 3. stigs klínísku rannsókninni sem tók til 58 sjúklinga á aldrinum 6 til 11 ára (rannsókn 6) stóð var tíðni hámarksgilda transamínasa (ASAT eða ALAT) > 8, > 5 og > 3 x eðlileg efri mörk, 5,3%, 8,8% og 19,3%. Engir sjúklingar höfðu heildarbilirúbíngildi > 2 x efri eðlileg mörk. Gjöf lumacaftors/ivacaftors var haldið áfram eða hún tekin upp að nýju með góðum árangri eftir hlé hjá öllum sjúklingum sem höfðu transamínasahækkanir, nema hjá 1 sjúklingi sem hætti á meðferð til frambúðar.

Meðan á 24-vikna, 3. stigs klínísku samanburðarrannsókninni með lyfleysu sem tók til 204 sjúklinga á aldrinum 6 til 11 ára (rannsókn 7) stóð var var tíðni hámarksgilda transamínasa (ASAT eða ALAT) > 8, > 5 og > 3 x eðlileg efri mörk, 1,0%, 4,9% og 12,6% hjá sjúklingunum sem fengu lumacaftor/ivacaftor og 2,0%, 3,0% og 7,9% hjá sjúklingunum sem fengu lyfleysu. Engir sjúklingar höfðu heildarbilirúbíngildi > 2 x efri eðlileg mörk. Tveir sjúklingar í lumacaftor/ivacaftor hópnum og tveir sjúklingar í lyfleysuhópnum hættu á meðferð til frambúðar vegna transamínasahækkana.

Meðan á 24. vikna, opnu, 3. stigs klínísku rannsókninni sem tók til 60 sjúklinga á aldrinum 2 til 5 ára stóð (rannsókn 8), var tíðni hámarksgilda transamínasa (ALAT eða ASAT) > 8, > 5 og > 3 x eðlileg efri mörk 8,3% (5/60), 11,7% (7/60) og 15,0% (9/60). Engir sjúklingar höfðu heildarbilirúbíngildi > 2 x eðlileg efri mörk. Þrír sjúklingar hættu á meðferð með lumacaftori/ivacaftori til frambúðar vegna transamínasahækkana.

Aukaverkanir á öndunarfæri
Meðan á 24-vikna, opnu, 3. stigs klínísku rannsókninni (rannsókn 6) sem tók til 58 sjúklinga á aldrinum 6 til 11 ára stóð (upphafgildi $ppFEV_1$ var 91,4 að meðaltali) var tíðni aukaverkana á öndunarfæri 6,9% (4/58).

Meðan á 24-vikna, 3. stigs klínísku samanburðarrannsókninni með lyfleysu (rannsókn 7) hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 11 ára stóð (upphafgildi $ppFEV_1$ var að meðaltali 89,8) var tíðni aukaverkana á öndunarfæri 18,4% hjá sjúklingum sem fengu lumacaftor/ivacaftor og 12,9% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Minnkun á $ppFEV_1$ við upphaf meðferðar kom fram við mat með röð öndunarmælinga sem gerðar voru eftir að skammtur var gefinn. Heildarbreytingin frá því fyrir skammt og þar til 4 til 6 klst. eftir skammt var -7,7 á 1. degi og -1,3 á 15. degi hjá sjúklingum sem fengu lumacaftor/ivacaftor. Þessi minnkun eftir skammt var gengin til baka í 16. viku.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmtun lumacaftors/ivacaftors. Meðferð við ofskömmtun felur í sér almenna stuðningsmeðferð, þ.m.t. vöktun lífsmarka og eftirliti með klínísku ástandi sjúklingsins.

Aukaverkanir sem komu fyrir af tíðni sem var ≥ 5% hærri á tímabilinu þar sem skammtur var stærri en meðferðarskammtur en á tímabilinu þar sem gefinn var meðferðarskammtur, voru höfuðverkur, almenn útbrot og transamínasahækkun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur öndunarfæralyf, ATC-flokkur: R07AX30

Verkunarháttur

CFTR prótein eru klóríðgöng sem eru til staðar á yfirborði þekjufrumna í fjölmörgum líffærum. *F508del* stökkbreytingin hefur áhrif á CFTR próteinið á margan hátt, aðallega með því að valda truflun á vinnslu og flutningi innan frumna, sem dregur úr magni CFTR á yfirborði frumna. Hjá því litla magni af F508del-CFTR sem nær upp á yfirborð frumunnar eru litlar líkur á opnum jónagöngum (skert opnun og lokun jónaganga). Lumacaftor leiðréttir CFTR með því að hafa beina verkun á F508del-CFTR til þess að bæta vinnslu og flutning innan frumna og eykur þar með magn starfhæfra CFTR á frumuyfirborðinu. Ivacaftor er CFTR-hvati sem greiðir fyrir auknum flutningi klóríðs með því að auka líkurnar á opnum jónagöngum (þ.e. opnun og lokun jónaganga) CFTR próteinsins á frumuyfirborðinu. Samanlögð áhrif lumacaftors og ivacaftors eru aukið magn og starfhæfni F508del-CFTR á frumuyfirborðinu, sem leiðir til aukins flutnings klóríðjóna. Nákvæmur verkunarháttur þess að lumacaftor bætir vinnslu og flutning F508del-CFTR innan frumna og þess að ivacaftor hvetur F508del-CFTR er ekki þekktur.

Lyfhrif

Áhrif á klóríð í svita
Breytingar á klóríði í svita sem svörun við lumacaftori einu sér eða í samsettri meðferð með ivacaftori voru metnar í tvíblindri, 2 stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, 18 ára og eldri. Í þessari rannsókn luku 10 sjúklingar (arfhreinir m.t.t *F508del-CFTR* stökkbreytingarinnar) inntöku 400 mg af lumacaftori einu sér á 12 klst. fresti í 28 daga, sem síðan var fylgt eftir með því að bæta við 250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti aðra 28 daga til viðbótar og 25 sjúklingar (arfhreinir eða arfblendnir m.t.t. *F508del*) luku meðferð með lyfleysu. Munurinn milli meðferða með 400 mg af lumacaftori einu sér á 12 klst. fresti og lyfleysu, sem var metinn samkvæmt meðalbreytingu á klóríðjónum í svita frá upphafsgildi til 28. dags, var tölfræðilega marktækur við -8,2 mmól/l (95% CI: -14, -2). Munurinn milli meðferða með samsettri meðferð með 400 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti og lyfleysu, sem var metinn samkvæmt meðalbreytingu á klóríðjónum í svita frá upphafsgildi til 56. dags, var tölfræðilega marktækur við -11 mmól/l (95% CI: -18, -4).

Í rannsókn 7 (sjá Verkun og öryggi) hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 11 ára sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del-CFTR* stökkbreytingarinnar var meðferðarmunurinn (meðaltal minnstu kvaðrata) á klóríði í svita m.t.t. heildarbreytingar í 24. viku samanborið við lyfleysu -24,9 mmól/l (nafngildi P< 0,0001). Meðferðarmunurinn (meðaltal minnstu kvaðrata) á klóríði í svita m.t.t. heildarbreytingar að meðaltali, á 15. degi og í 4. viku samanborið við lyfleysu var -20,8 mmól/l (95% CI: -23,4; -18,2; nafngildi P < 0,0001).

Í rannsókn 8 hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 5 ára sem voru arfhreinir m.t.t. *F508del-CFTR* stökkbreytingarinnar var heildarbreyting innan hópsins á klóríði í svita, frá upphafsgildi fram í 24. viku, að meðaltali -31,7 mmól/l (95% CI: -35,7; -27,6). Að auki var heildarbreyting á klóríði í svita, frá 24. viku fram í 26. viku, eftir 2-vikna útskolunartímabil (til þess að meta svörun án lyfsins [off-drug]) að

meðaltali aukning um 33,0 mmól/l (95% CI: 28,9; 37,1; nafngildi P < 0,0001), sem sýnir afturhvarf til upphafsgilda eftir útskolun meðferðar. Í 24. viku var minnkun klóríðs í svita minni en 60 mmól/l hjá 16% barna en ekkert barn hafði minna en 30 mmól/l minnkun.

Breytingar á FEV_1
Breytingar á $ppFEV_1$ af völdum meðferðar með lumacaftori einu sér eða í samsettri meðferð með ivacaftori voru einnig metnar í tvíblindu, 2. stigs samanburðarrannsókninni með lyfleysu hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, 18 ára og eldri. Munurinn milli meðferða með 400 mg af lumacaftori einu sér á 12 klst. fresti og lyfleysu var metinn samkvæmt heildarbreytingu á $ppFEV_1$ og var að meðaltali -4,6 prósentustig (95% CI: -9,6; 0,4) frá upphafsgildi til 28. dags, 4,2 prósentustig (95% CI: –1,3; 9,7) frá upphafsgildi til 56. dags og 7,7 prósentustig (95% CI: 2,6; 12,8; tölfræðilega marktækt) frá 28. degi til 56. dags (eftir að ivacaftori var bætt við lumacaftor einlyfjameðferðina).

Lækkun hjartsláttartíðni
Meðan á 24-vikna, 3. stigs, samanburðarrannsóknunum með lyfleysu stóð var hámarkslækkun frá upphafsgildi meðalhjartsláttartíðni 6 slög á mínútu um það bil 4 til 6 klst. eftir gjöf lyfsins á 1. degi og 15. degi. Ekki var haft eftirlit með hjartsláttartíðni, á tímabilinu eftir gjöf lyfsins, að loknum 15. degi í þessum rannsóknum. Eftir 4. viku var meðalhjartsláttartíðni fyrir gjöf lyfsins á bilinu 1 til 2 slögum á mínútu lægri en upphafsgildi, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori. Hlutfall sjúklinga með hjartsláttartíðni < 50 slög á mínútu meðan á meðferð stóð var 11% hjá sjúklingum sem fengu lumacaftor/ivacaftor, samanborið við 4,9% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Raflífeðlisfræði hjartans
Engar mikilvægar breytingar urðu á QTc-bili eða blóðþrýstingi í ítarlegri klínískri QT-rannsókn þar sem lagt var mat á meðferð með 600 mg af lumacaftori einu sinni á dag/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti og 1000 mg af lumacaftori einu sinni á dag/450 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti.

<u>Verkun og öryggi</u>

Rannsóknir hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm 12 ára og eldri sem eru arfhreinir m.t.t. F508del *stökkbreytingarinnar á* CFTR *geninu*
Verkun lumacaftors/ivacaftors hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu var metin í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá 1.108 sjúklingum með slímseigjusjúkdóm í klínísku jafnvægi, þar sem 737 sjúklingar fengu lumacaftor/ivacaftor samkvæmt slembiröðun. Sjúklingum í báðum rannsóknunum var slembiraðað 1:1:1 til að fá 600 mg af lumacaftori einu sinni á sólarhring/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti., 400 mg af lumacaftori á 12 klst. fresti/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti, eða lyfleysu. Sjúklingar tóku rannsóknarlyfið með mat sem innihélt fitu í 24 vikur ásamt annarri ávísaðri meðferð við slímseigjusjúkdómi (t.d. berkjuvíkkandi lyfjum, sýklalyfjum til innöndunar, dornasa alfa og ofþrýstinni saltlausn). Sjúklingar úr þessum rannsóknum voru hæfir til inntöku í blindaða framhaldsrannsókn.

Í rannsókn 1 var lagt mat á 549 sjúklinga með slímseigjusjúkdóm, 12 ára og eldri (meðalaldur 25,1 ár), með prósentuhlutfall af áætluðu FEV_1 ($ppFEV_1$) við skimun á bilinu 40-90 (upphafsgildi $ppFEV_1$ 60,7 að meðaltali [á bilinu: 31,1 til 94,0]). Í rannsókn 2 var lagt mat á 559 sjúklinga 12 ára og eldri (meðalaldur 25,0 ár) með prósentuhlutfall af áætluðu FEV_1 ($ppFEV_1$) við skimun á bilinu 40-90 (upphafsgildi $ppFEV_1$ 60,5 að meðaltali [á bilinu: 31,3 til 99,8]). Sjúklingar með sögu um sýkingu af völdum örvera svo sem *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eða *Mycobacterium abscessus*, eða sem höfðu óeðlilegar niðurstöður á 3 eða fleiri lifrarprófum (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3-föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín ≥ 2-föld eðlileg efri mörk) voru ekki teknir með.

Aðalendapunktur verkunar í báðum rannsóknunum var heildarbreyting frá upphafsgildi á $ppFEV_1$ í 24. viku. Aðrar breytur m.t.t. verkunar voru hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi $ppFEV_1$, heildarbreyting frá upphafsgildi líkamsþyngdarstuðuls, heildarbreyting frá upphafsgildum fyrir öndunarfæri á CFQ-R spurningalistanum (e. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised), hlutfall sjúklinga sem náðu ≥ 5% hlutfallslegri breytingu frá upphafsgildi $ppFEV_1$ í 24. viku og fjöldi versnana á

lungnastarfsemi (þ.m.t. þeirra sem þörfnuðust sjúkrahúsinnlagnar eða sýklalyfjagjafar í bláæð) út 24. viku.

Í báðum rannsóknunum leiddi meðferð með lumacaftori/ivacaftori til tölfræðilega marktækrar aukningar á $ppFEV_1$ (tafla 5). Aukning á $ppFEV_1$ kom að meðaltali hratt (á 15. degi) og hélst allt 24-vikna meðferðartímabilið. Á 15. degi var meðferðarmunur milli 400 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti og lyfleysu m.t.t. heildarbreytingar á $ppFEV_1$ frá upphafsgildi að meðaltali 2,51 prósentustig (95% CI) í samanlögðum rannsóknum 1 og 2 (P < 0,0001). Aukning á $ppFEV_1$ átti sér stað óháð aldri, alvarleika sjúkdóms, kyni og landsvæði. Þriðja stigs rannsóknirnar á lumacaftori/ivacaftori tóku til 81 sjúklings með upphafsgildi $ppFEV_1 < 40$. Meðferðarmunurinn í þessum undirhópi var sambærilegur við það sem fram kom hjá sjúklingum með $ppFEV_1 \geq 40$. Í 24. viku var meðferðarmunurinn milli 400 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti og lyfleysu m.t.t. heildarbreytingar (95% CI) á $ppFEV_1$ frá upphafsgildi að meðaltali 3,39 prósentustig í samanlögðum rannsóknum 1 og 2 (P=0,0382) hjá sjúklingum með $ppFEV_1 < 40$ og 2,47 prósentustig (P < 0,0001) hjá sjúklingum með $ppFEV_1 \geq 40$.

Tafla 5: Samantekt á aðalniðurstöðum og helstu aukaniðurstöðum í rannsókn 1 og rannsókn 2*

		Rannsókn 1		Rannsókn 2		Samanlagt (rannsókn 1 og rannsókn 2)	
		Lyfleysa (n = 184)	**LUM 400 mg á 12 klst. fresti/IVA 250 mg á 12 klst. fresti (n = 182)**	**Lyfleysa (n = 187)**	**LUM 400 mg 12 klst. fresti/IVA 250 mg 12 klst. fresti (n = 187)**	**Lyfleysa (n = 371)**	**LUM 400 mg 12 klst. fresti/IVA 250 mg 12 klst. fresti (n = 369)**
Heildarbreyting á $ppFEV_1$ í 24. viku (prósentustig)	Meðferðar-munur	–	2,41 (P = 0,0003)†	–	2,65 (P = 0,0011)†	–	2,55 (P < 0,0001)
	Breyting innan hóps	-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)
Hlutfallsleg breyting á $ppFEV_1$ í 24. viku (%)	Meðferðar-munur	–	4,15 (P = 0,0028)†	–	4,69 (P = 0,0009)†	–	4,4 (P < 0,0001)
	Breyting innan hóps	-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)
Heildarbreyting á BMI í 24. viku (kg/m^2)	Meðferðar-munur	–	0,13 (P = 0,1938)	–	0,36 (P < 0,0001)†	–	0,24 (P = 0,0004)
	Breyting innan hóps	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)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarfæra-gildum í 24. viku (stig)	Meðferðar-munur	–	1,5 (P = 0,3569)	–	2,9 (P = 0,0736)	–	2,2 (P = 0,0512)
	Breyting innan hóps	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)
Hlutfall sjúklinga með ≥5% hlutfallslega breytingu á $ppFEV_1$ í 24. viku	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Gagnlíkinda hlutfall	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Fjöldi versnana á lungna-starfsemi út 24. viku	# tilvika (tíðni á 48 vikum)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Tíðnihlutfall	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

* Í báðum rannsóknunum fór fram stigskipt prófunarferli innan hvors arms af virkri meðferð fyrir aðalendapunkta og aukaendapunkta samanborið við lyfleysu. Í hverju skrefi og í öllum fyrri prófum sem einnig voru á þessu stigi marktækni þurfti P ≤ 0,0250 til að ná tölfræðilegri marktækni.
† Sýnir tölfræðilega marktækni staðfesta í stigskipta prófunarferlinu.

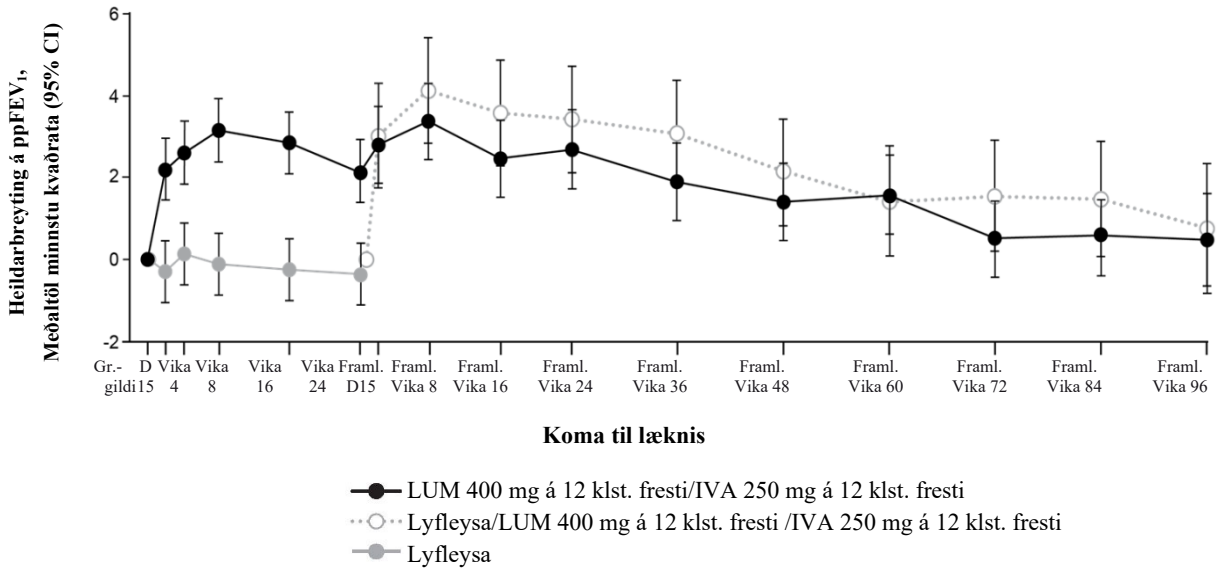
Í 24. viku var hlutfall sjúklinga án versnunar á lungnastarfsemi mun hærra hjá sjúklingum á meðferð með lumacaftori/ivacaftori en þeim sem fengu lyfleysu. Í samanlögðu greiningunni var tíðnihlutfall versnana út 24. viku hjá einstaklingum á meðferð með lumacaftori/ivacaftori (400 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti, n = 369) 0,61 (P < 0,0001), sem sýnir minnkun um 39% miðað við lyfleysu.

Tíðni aukaverkana á ári, árlega var miðað við 48 vikur, var 0,70 hjá hópnum sem fékk lumacaftor/ivacaftor og 1,14 hjá lyfleysuhópnum. Meðferð með lumacaftori/ivacaftori minnkaði verulega hættuna á versnunum sem þörfnuðust sjúkrahúsinnlagnar, eða um 61% samanborið við lyfleysu (tíðnihlutfall = 0,39; P < 0,0001; tíðni tilvika á 48 vikum var 0,17 fyrir lumacaftor/ivacaftor og 0,45 fyrir lyfleysu) og fækkaði versnunum sem þörfnuðust sýklalyfjagjafar í bláæð um 56% (tíðnihlutfall = 0,44; P < 0,0001; tíðni tilvika á 48 vikum var 0,25 fyrir lumacaftor/ivacaftor og 0,58 fyrir lyfleysu). Þessar niðurstöður voru ekki tölfræðilega marktækar innan ramma stigskiptu prófanna sem gerð voru fyrir hvora rannsókn fyrir sig.

Framlengd framhaldsrannsókn á öryggi og verkun langtímameðferðar
Rannsókn 3 var 3. stigs, fjölsetra, framlengd framhaldsrannsókn á samhliða hópum sjúklinga með slímseigjusjúkdóm á sjúklingum 12 ára og eldri úr rannsókn 1 og rannsókn 2. Þessi framhaldsrannsókn var hönnuð til að meta öryggi og verkun langtímameðferðar með lumacaftori/ivacaftori. Af þeim 1108 sjúklingum sem fengu hvaða meðferð sem var í rannsókn 1 eða rannsókn 2, fengu 1029 (93%) skammta og virka meðferð (600 mg af lumacaftori einu sinni á sólarhring/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti eða 400 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti) í rannsókn 3 í allt að 96 vikur til viðbótar (þ.e. í alls 120 vikur). Aðalgreiningin á verkun í framhaldsrannsókninni tók til gagna allt að viku 72 í rannsókn 3 með næmisgreiningu sem tók til gagna allt að viku 96 í rannsókn 3.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori í rannsókn 1 eða rannsókn 2 komu fram áhrif sem héldust með tilliti til upphafsgildis í 96 vikur til viðbótar í rannsókn 3. Hjá sjúklingum sem skiptu úr lyfleysu yfir í virka meðferð komu svipaðar breytingar fram og hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lumacaftori/ivacaftori í rannsókn 1 eða rannsókn 2 (sjá töflu 5). Niðurstöður úr rannsókn 3 eru sýndar á mynd 1 og í töflu 6.

Mynd 1. Heildarbreyting frá upphafsgildi á áætluðu FEV_1 í prósentum ($ppFEV_1$) við hverja komu til læknis†



† Úr rannsóknum 1, 2 og 3.

Tafla 6: Langtímaáhrif lumacaftors/ivacaftors í rannsókn 3*

	Skipt úr lyfleysu yfir í Lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ Ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti (n = 176)**			Lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ Ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti (n = 369)†		
Upphafsgildi og endapunktur	**Meðaltal (SD)**	**Meðaltöl minnstu kvaðrata (95% CI)**	**P-gildi**	**Meðaltal (SD)**	**Meðaltöl minnstu kvaðrata (95% CI)**	**P-gildi**
Upphafsgildi $ppFEV_1$‡	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
Heildarbreyting frá upphafsgildi $ppFEV_1$ (prósentustig)						
Framhaldsrannsókn vika 72		(n = 134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n = 273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n = 147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
Hlutfallsleg breyting frá upphafsgildi $ppFEV_1$ (%)						
Framhaldsrannsókn vika 72		(n = 134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n = 273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n = 147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
Upphafsgildi BMI (kg/m^2)‡	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
Heildarbreyting frá upphafsgildi á BMI (kg/m^2)						
Framhaldsrannsókn vika 72		(n = 145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n = 289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n = 155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
Upphafsgildi CFQ-R öndunarfæragilda (stiga)‡	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarfæragildum (stigum)						
Framhaldsrannsókn vika 72		(n = 135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n = 269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n = 165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Upphafsgildi og endapunktur	Skipt úr lyfleysu yfir í Lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ Ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti (n = 176)**			Lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ Ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti (n = 369)†		
	Meðaltal (SD)	Meðaltöl minnstu kvaðrata (95% CI)	P-gildi	Meðaltal (SD)	Meðaltöl minnstu kvaðrata (95% CI)	P-gildi
Fjöldi versnana á lungnastarfsemi (tilvik) ** † ***						
Fjöldi tilvika á hvert sjúklingaár (95% CI) (tíðni á 48 vikum)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Fjöldi tilvika sem þörfnuðust sjúkrahúsinnlagnar á hvert sjúklingaár (95% CI) (tíðni á 48 vikum)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Fjöldi tilvika sem þörfnuðust sýklalyfjagjafar í bláæð á hvert sjúklingaár (95% CI) (tíðni á 48 vikum)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

* Alls luku 82% (421 af 516 sjúklingum hæfum til inntöku) 72 vikum í rannsókninni; 42% luku 96 vikum. Meirihluti sjúklinga hætti af öðrum ástæðum en öryggisástæðum.

** Hjá sjúklingum sem komu úr rannsóknum 1 og 2 (lyfleysu yfir í lumacaftor/ivacaftor hóp) var heildarútsetningin allt að 96 vikur. Lyfjagjöf hópsins sem fékk lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti er í samræmi við ráðlagða skammta.

*** Tíðni aukaverkana á hvert sjúklingaár, var reiknuð út miðað við 48 vikur.

† Hjá sjúklingum sem komu úr rannsóknum 1 og 2 (lumacaftor/ivacaftor yfir í lumacaftor/ivacaftor hóp) var heildarútsetningin allt að 120 vikur. Lyfjagjöf hópsins sem fékk lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti er í samræmi við ráðlagða skammta.

‡ Upphafsgildi fyrir þá sem skiptu úr lyfleysuhóp yfir í hópinn sem fékk lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti /ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti var upphafsgildið úr rannsókn 3. Upphafsgildið fyrir hópinn sem fékk lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti voru upphafsgildin í rannsóknum 1 og 2.

Rannsókn hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem eru arfblendnir m.t.t. F508del *stökkbreytingarinnar á* CFTR *geninu*
Rannsókn 4 var 2. stigs fjölsetra, tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá 125 sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, 18 ára og eldri sem höfðu haft $ppFEV_1$ 40 - 90, að báðum gildum meðtöldum, og hafa *F508del* stökkbreytinguna á einni samsætu auk annarrar samsætu með stökkbreytingu sem áætlað er að leiði til skorts á CFTR myndun eða myndunar CFTR sem sýnir ekki svörun við ivacaftori *in vitro*.

Sjúklingar fengu annaðhvort lumacaftor/ivacaftor (n = 62) eða lyfleysu (n = 63) til viðbótar við sína ávísuðu meðferð við slímseigjusjúkdómi. Aðalendapunkturinn var bati á lungnastarfsemi samkvæmt heildarbreytingu á ppFEV1 að meðaltali, frá grunngildi á 56. degi. Meðferð með lumacaftori/ivacaftori leiddi ekki til marktækrar aukningar á $ppFEV_1$ samanborið við lyfleysu hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem voru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á *CFTR* geninu (meðferðarmunur 0,60 [P = 0,5978]) og hvorki mikilvægra framfara m.t.t. líkamsþyngdarstuðuls né líkamsþyngdar (sjá kafla 4.4).

Rannsóknir hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 6 til 11 ára sem eru arfhreinir m.t.t. F508del *stökkbreytingarinnar á* CFTR *geninu*
Rannsókn 7 var 24-vikna, 3. stigs klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá 204 sjúklingum með slímseigjusjúdóm á aldrinum 6 til 11 ára (meðalaldur var 8,8 ár). Í rannsókn 7 var lagt mat á sjúklinga með lungnaúthreinsunarstuðul (lung clearance index, LCI) ($LCI_{2,5}$) ≥ 7,5 við skimun í fyrstu komu (upphafsgildi $LCI_{2,5}$ 10,28 að meðaltali [á bilinu: 6,55 til 16,38]) og $ppFEV_1$ ≥ 70 við skimun (upphafsgildi $ppFEV_1$ 89,8 að meðaltali [á bilinu: 48,6 til 119,6]). Sjúklingar fengu annaðhvort 200 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti (n = 103) eða lyfleysu (n = 101) til viðbótar við þá meðferð sem þeim hafði verið ávísað við slímseigjusjúkdómnum. Sjúklingar sem höfðu óeðlilegar

niðurstöður úr 2 eða fleiri lifrarprófum, (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3-föld eðlileg efri mörk), ALAT eða ASAT > 5-föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín > 2-föld eðlileg efri mörk voru ekki teknir með.

Aðalendapunktur verkunar var heildarbreyting á $LCI_{2,5}$ frá upphafsgildi í 24. viku. Lykilaukaendapunktar voru heildarbreyting að meðaltali frá upphafsgildi klóríðs í svita á 15. degi og í 4. viku og í 24. viku (sjá Lyfhrif), heildarbreyting frá upphafsgildi líkamsþyngdarstuðuls í 24. viku, heildarbreyting frá upphafsgildum fyrir öndunarfæri á CFQ-R spurningalistanum (e. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised) í 24. viku. Þessar niðurstöður eru settar fram í töflu 7 hér á eftir:

Tafla 7: Samantekt á niðurstöðum aðalendapunkts og lykilaukaendapunkta í rannsókn 7

		Lyfleysa (n = 101)	**LUM 200 mg/IVA 250 mg á 12 klst. fresti (n = 103)**
Aðalendapunktur			
Heildarbreyting á lungnaúthreinsunarstuðli ($LCI_{2,5}$) frá upphafsgildi, í 24. viku	Meðferðarmunur	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Breyting innan hóps	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
Lykilaukaendapunktar*			
Heildarbreyting á líkamsþyngdarstuðli í 24. viku (kg/m^2)	Meðferðarmunur	–	0,11 (P = 0,2522)
	Breyting innan hóps	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
Heildarbreyting á CFQ-R spurningalistanum í 24. viku (stig)	Meðferðarmunur	–	2,5 (P = 0,0628)
	Breyting innan hóps	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

* Í rannsókninni voru lykilaukaendapunktar og aðrir aukaendapunktar.

Áætlað prósentuhlutfall FEV_1 var einnig metið sem klínískt mikilvægur annar aukaendapunktur. Hjá sjúklingunum sem fengu lumacaftor/ivacaftor var meðferðarmunur á heildarbreytingu $ppFEV_1$ frá upphafsgildi í 24. viku 2,4 (P = 0,0182).

Sjúklingar með slímseigjusjúkdóm, 6 ára og eldri úr rannsókn 6 og rannsókn 7 voru teknir með í 3. stigs, fjölsetra, framlengda framhaldsrannsókn (rannsókn 9). Þessi framhaldsrannsókn var hönnuð til að meta öryggi og verkun langtímameðferðar með lumacaftori/ivacaftori. Af þeim 262 sjúklingum sem fengu hvaða meðferð sem var í rannsókn 6 eða rannsókn 7, fengu 239 (91%) skammta og virka meðferð (sjúklingar 6 til < 12 ára fengu lumacaftor 200 mg á 12 klst. fresti/ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti; sjúklingar ≥ 12 ára fengu lumacaftor 400 mg á 12 klst. fresti/ivacaftor 250 mg á 12 klst. fresti) í framhaldsrannsókninni í allt að 96 vikur til viðbótar (þ.e. í alls 120 vikur) (sjá kafla 4.8). Aukaniðurstöður verkunar og fjöldi tilvika versnunar á lungnastarfsemi á hvert sjúklingaár eru sýnd í töflu 8.

Tafla 8: Langtímaáhrif lumacaftors/ivacaftors í rannsókn 9

Upphafsgildi og endapunktur	Skipt úr lyfleysu yfir í lumacaftor / ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor / ivacaftor – lumacaftor / ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Meðaltal (SD)	Meðaltöl minnstu kvaðrata (95% CI)	Meðaltal (SD)	Meðaltöl minnstu kvaðrata (95% CI)
	n = 101		n = 128	
Upphafsgildi $LCI_{2,5}$‡[**]	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
Heildarbreyting frá upphafsgildi $LCI_{2.5}$				
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
Upphafsgildi BMI (kg/m^2)‡	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
Heildarbreyting frá upphafsgildi á BMI (kg/m^2)				
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n =130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
Upphafsgildi CFQ-R‡ öndunarfæragilda (stiga)	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarfæragildum (stigum)				
Framhaldsrannsókn vika 96		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
Fjöldi versnana á lungnastarfsemi (tilvik) (rannsókn 7 FAS og ROS)[†]				
Fjöldi tilvika á hvert sjúklingaár (95% CI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

[*]Sjúklingar sem fengu lyfleysu í rannsókn 7 (n=96) og skiptu yfir í virka meðferð með LUM/IVA í framhaldsrannsókninni (P-L/I). Sjúklingar sem fengu meðferð með LUM/IVA í annarri hvorri frumrannsókninni (parent study) [rannsókn 6 (n=49) eða rannsókn 7 (n=94)] og héldu áfram virkri meðferð með LUM/IVA í framhaldsrannsókninni (L/I-L/I).
‡Upphafsgildi fyrir báða hópana (P-L/I og L/I-L/I) var upphafsgildið í rannsókn 6 og rannsókn 7 (frumrannsókn) og samsvarandi n vísar til greiningarsettsins í frumrannsókninni.
[**]LCI undirrannsóknin tók til 117 sjúklinga í L/I-L/I hópnum og 96 sjúklinga í P-L/I hópnum.
[†]FAS = fullt greiningarsett (n=103) tekur til sjúklinga sem fengu L/I í rannsókn 7 og í rannsókn 9, metið á uppsafnaða rannsóknartímabilinu fyrir L/I; ROS = framlengt sett (n=96) tekur til sjúklinga sem fengu lyfleysu í rannsókn 7 og L/I í rannsókn 9, metið á yfirstandandi rannsóknartímabilinu í rannsókn 9.

Rannsókn 8: Rannsókn á öryggi og þoli hjá börnum með slímseigjusjúkdóm á aldrinum 2 til 5 ára sem eru arfhrein m.t.t. F508del *stökkbreytingarinnar á* CFTR *geninu*
Í rannsókn 8 var lagt mat á 60 sjúklinga á aldrinum 2 til 5 ára þegar skimun fór fram (meðalaldur við upphaf rannsóknar var 3,7 ár). Með tilliti til líkamsþyngdar við skimun fengu sjúklingarnir kyrni blandað saman við mat á 12 klst. fresti. Skammturinn var 100 mg af lumacaftori/125 mg af ivacaftori í kyrni fyrir sjúklinga sem voru léttari en 14 kg (n = 19) eða 150 mg af lumacaftori/188 mg af ivacaftori fyrir sjúklinga sem voru 14 kg eða meira að þyngd (n = 41), í 24 vikur auk meðferða sem þeim hafði verið ávísað við slímseigjusjúkdómi. Til þess að meta áhrifin án lyfs (off drug) komu sjúklingarnir til eftirfylgni m.t.t. öryggis eftir 2-vikna útskolunartímabil.

Aukaendapunktar tóku til heildarbreytingar eftir 24 vikur frá upphafsgildum fyrir klóríð í svita og heildarbreytingar á klóríði í svita frá 24. viku til 26. viku (sjá Lyfhrif) sem og endapunktanna í töflu 9.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um klínískt mikilvægi umfangs þessara breytinga, hjá börnum á aldrinum 2 til 5 ára með slímseigjusjúkdóm, með meðferð til lengri tíma.

Tafla 9: Samantekt á aukaniðurstöðum rannsóknar 8

Aukaendapunktar*	**LUM/IVA**
Heildarbreyting á líkamsþyngdarstuðli (BMI) frá upphafsgildi	n = 57 0,27 95% CI: 0,07; 0,47; P = 0,0091
Heildarbreyting á z-gildi BMI-fyrir-aldur frá upphafsgildi	n = 57 0,29 95% CI: 0,14; 0,45; P = 0,0003
Heildarbreyting á þyngd (kg) frá upphafsgildi	n = 57 1,4 95% CI: 1,2; 1,7; P < 0,0001
Heildarbreyting á z-gildi fyrir þyngd-miðað-við-aldur frá upphafsgildi	n = 57 0,26 95% CI: 0,15; 0,38; P < 0,0001
Heildarbreyting á hæð (sm) frá upphafsgildi	n = 57 3,6 95% CI: 3,3; 3,9; P < 0,0001
Heildarbreyting á z-gildi hæðar-fyrir-aldur frá upphafsgildi	n = 57 0,09 95% CI: 0,02; 0,15; P = 0,0104
Heildarbreyting á elastasa-1 (FE-1) í hægðum (µg/g)** frá upphafsgildi	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

Athugið: P-gildi í töflunni eru nafngildi.
* Fyrir endapunktana sem taldir eru upp er heildarbreyting frá upphafsgildi meðaltal heildarbreytingar frá upphafi fram í 24. viku.
** Allir sjúklingarnir voru með skerta brisstarfsemi við upphaf rannsóknar. Þrír af sjúklingunum 48 sem höfðu elastasa-1 gildi < 100 µg/g í hægðum í upphafi náðu gildum sem voru ≥ 200 µg/g í 24. viku.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Orkambi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við slímseigjusjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Útsetning (AUC) fyrir lumacaftori er um það bil 2-falt hærri hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum en hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Útsetning fyrir ivacaftori er svipuð hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Eftir inntöku tvisvar á sólarhring nær plasmaþéttni lumacaftors og ivacaftors hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum yfirleitt jafnvægi eftir 7 daga af meðferð og er uppsöfnunarhlutfall fyrir lumacaftor um það bil 1,9. Útsetning fyrir ivacaftori við jafnvægi er minni en á 1. degi vegna CYP3A-virkjunar lumacaftors (sjá kafla 4.5).

Eftir inntöku 400 mg af lumacaftori á 12 klst. fresti/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti með mat voru meðalgildi (± staðalfrávik) fyrir $AUC_{0\text{-}12h}$ og C_{max} við jafnvægi 198 (64,8) µg·klst./ml og 25,0 (7,96) µg/ml fyrir lumacaftor, talið upp í sömu röð, og 3,66 (2,25) µg·klst./ml og 0,602 (0,304) µg/ml fyrir ivacaftor, talið upp í sömu röð. Eftir inntöku 150 mg af ivacaftori einu sér á 12 klst. fresti með mat,

voru meðalgildi (± staðalfrávik) fyrir AUC_{0-12h} og C_{max} við jafnvægi 9,08 (3,20) µg·klst./ml og 1,12 (0,319) µg/ml, talið upp í sömu röð.

Frásog

Eftir endurtekna skammta til inntöku af lumacaftori, jókst útsetning fyrir lumacaftori almennt í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 50 mg til 1000 mg á 24 klst. fresti. Útsetning fyrir lumacaftori jókst um það bil 2,0-falt þegar það var gefið með mat sem inniheldur fitu samanborið við á fastandi maga. Miðgildi (á bilinu) t_{max} fyrir lumacaftor er um það bil 4,0 klst. (2,0; 9,0) þegar það er tekið inn með mat.

Eftir endurtekna skammta til inntöku af ivacaftori samhliða lumacaftori, jókst útsetning fyrir ivacaftori almennt með skömmtum frá 150 mg á 12 klst. fresti til 250 mg á 12 klst. fresti. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst útsetning fyrir ivacaftori þegar það var gefið samhliða lumacaftori 3-falt þegar það var gefið með mat sem inniheldur fitu. Því skal gefa lumacaftor/ivacaftor með mat sem inniheldur fitu. Miðgildi (á bilinu) t_{max} fyrir ivacaftor er um það bil 4,0 klst. (2,0; 6,0) þegar það er tekið inn með mat.

Dreifing

Um það bil 99% lumacaftors er bundið plasmapróteinum, aðallega albúmíni. Eftir að sjúklingar með slímseigjusjúkdóm tóku inn 400 mg á 12 klst. fresti með mat var dæmigert dreifingarrúmmál í miðhólfi [frávikstuðull sem hundraðshlutfall (coefficient of variation as a percentage (CV))] áætlað 23,5 l (48,7%) og í ytra hólfi 33,3 l (30,5%).

Um það bil 99% ivacaftors er bundið plasmapróteinum, aðallega alfa 1-sýruglýkópróteini og albúmíni. Eftir inntöku 250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti í samsettri meðferð með lumacaftori, var dæmigert dreifingarrúmmál í miðhólfi (CV) áætlað 95,0 l (53,9%) og í ytra hólfi 201 l (26,6%).

In vitro rannsóknir sýna að lumacaftor er hvarfefni fyrir BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Umbrot

Umbrot lumacaftors eru ekki mikil hjá mönnum og útskilst meirihluti lumacaftors óbreytt í hægðum. *In vitro* og *in vivo* niðurstöður sýna að lumacaftor umbrotnar aðallega með oxun og glúkúróníðtengingu.

Umbrot ivacaftors eru mikil hjá mönnum. *In vitro* og *in vivo* gögn sýna að ivacaftor umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A. M1 og M6 eru tvö aðalumbrotsefni ivacaftors hjá mönnum. M1 hefur um það bil ein sjötta af virkni ivacaftors og er álitið lyfjafræðilega virkt. M6 hefur minna en einn fimmtugasta af virkni ivacaftors og er ekki álitið lyfjafræðilega virkt.

Brotthvarf

Eftir inntöku lumacaftors útskilst meirihluti þess (51%) sem óbreytt lumacaftor í hægðum. Útskilnaður lumacaftors í þvagi sem óbreytts lyfs er hverfandi. Lokahelmingunartími er um það bil 26 klukkustundir. Einkennandi úthreinsun lumacaftors CL/F (CV), var áætluð 2,38 l/klst. (29,4%) hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm.

Eftir inntöku ivacaftors eins sér, verður brotthvarf meirihluta ivacaftors (87,8%) með hægðum eftir umbrot. Útskilnaður ivacaftors í þvagi sem óbreytts lyfs er hverfandi. Hjá heilbrigðum einstaklingum er helmingunartími ivacaftors, þegar það er gefið ásamt lumacaftori, um það bil 9 klukkustundir. Einkennandi úthreinsun ivacaftors CL/F (CV) þegar það er gefið ásamt lumacaftori var áætluð 25,1 l/klst. (40,5%) hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm.

Sérstakir hópar

Skert lifrarstarfsemi
Eftir endurtekna skammta af lumacaftori/ivacaftori í 10 daga var útsetning meiri (AUC_{0-12hr} um u.þ.b. 50% og C_{max} um u.þ.b. 30%) hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh

flokkur B, gildi 7 til 9) samanborið við heilbrigða einstaklinga sem voru paraðir m.t.t. lýðfræðilegra þátta. Áhrif vægt skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A, gildi 5 til 6) á lyfjahvörf lumacaftors í samsettri meðferð með ivacaftori hafa ekki verið rannsökuð, en búist er við að aukningin á útsetningu sé minni en 50%.

Rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, gildi 10 til 15), en búist er við að útsetning verði meiri en hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Skert nýrnastarfsemi
Lyfjahvarfafræðilegar rannsóknir á lumacaftori/ivacaftori hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í rannsókn á lyfjahvörfum lumacaftors einu sér hjá mönnum, var brotthvarf lumacaftors og umbrotsefna þess í þvagi í lágmarki (aðeins 8,6% heildargeislavirkni skilaði sér í þvagi og voru 0,18% óbreytt lyf). Í rannsókn á lyfjahvörfum ivacaftors einu sér hjá mönnum, var brotthvarf ivacaftors og umbrotsefna þess í þvagi í lágmarki (aðeins 6,6% heildargeislavirkni skilaði sér í þvagi). Lyfjahvarfagreining hjá hópum á úthreinsun samanborið við kreatínínúthreinsun sýnir enga ákveðna tilhneigingu hjá einstaklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir
Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun lumacaftors/ivacaftors hjá sjúklingum 65 ára og eldri.

Kyn
Áhrif kyns á lyfjahvörf lumacaftors voru metin í greiningu á lyfjahvörfum hjá hópum samkvæmt gögnum úr klínískum rannsóknum á samsettri meðferð með lumacaftori og ivacaftori. Niðurstöðurnar sýna engan klínískt mikilvægan mun á lyfjahvarfabreytum lumacaftors eða ivacaftors milli karla og kvenna. Engin aðlögun skammta er nauðsynleg á grundvelli kyns.

Börn
Útsetning er svipuð hjá börnum og fullorðnum samkvæmt lyfjahvarfafræðilegri greiningu á hópum eins og fram kemur í töflu 10 hér á eftir:

Tafla 10: Meðalútsetning (staðalfrávik) fyrir lumacaftori og ivacaftori eftir aldurshópum

Aldurshópur	Skammtur	Meðalútsetning fyrir lumacaftori (staðalfrávik) AUC_{ss} (µg/ml*klst.)	Meðalútsetning fyrir ivacaftori (staðalfrávik) AUC_{ss} (µg/ml*klst.)
Sjúklingar 2 ára til 5 ára og minna en 14 kg að þyngd	Skammtapoki með 100 mg af lumacaftori/125 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Sjúklingar 2 ára til 5 ára og 14 kg eða meira að þyngd	Skammtapoki með 150 mg af lumacaftori/188 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Sjúklingar 6 ára til 11 ára	200 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Sjúklingar 12 ára til yngri en 18 ára	400 mg af lumacaftori/250 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti	241 (61,4)	3,90 (1,56)

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Lumacaftor

Forklíniskar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Sértækar rannsóknir til að meta

ljóseiturhrif lumacaftors voru ekki gerðar, hins vegar bendir mat á fyrirliggjandi forklínískum og klínískum gögnum ekki til neinnar tilhneigingar til ljóseiturhrifa.

Ivacaftor

Í rannsóknum á endurteknum skömmtum komu áhrif einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun af ivacaftori fyrir menn (> 25-, > 45- og > 35-föld útsetning hjá músum, rottum og hundum, talið upp í sömu röð), þegar það er gefið sem Orkambi, að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Lyfjafræðilegt öryggi
Ivacaftor hafði þéttniháð hamlandi áhrif á endastrauma (e. tail currents) hERG gens hjá mönnum (e. human ether-à-go-go related gene) með IC_{15} sem var 5,5 µM, samanborið við C_{max} (1,5 µM) fyrir ivacaftor eftir meðferðarskammt af lumacaftori/ivacaftori. Hins vegar kom ekki fram nein ivacaftor-virkjuð lenging á QT-bili í fjarmælingarrannsókn (e. telemetry study) á hundum við staka skammta sem voru allt að 60 mg/kg, eða við mælingar á hjartalínuriti í rannsóknum á endurteknum skömmtum sem gefnir voru í allt að 1 ár í skammtinum 60 mg/kg/sólarhring hjá hundum (C_{max} eftir 365 daga = 36,2 til 47,6 µM). Ivacaftor olli skammtaháðri en skammvinnri hækkun á blóðþrýstingsgildum hjá hundum eftir staka skammta til inntöku sem voru allt að 60 mg/kg (sjá kafla 5.1).

Meðganga og frjósemi
Ivacaftor olli ekki vansköpunum þegar það var gefið þunguðum rottum og kanínum til inntöku meðan á líffæramyndun hjá fóstrum stóð í skömmtum sem gáfu um það bil 7-falda útsetningu (útsetning fyrir ivacaftori og umbrotsefnum) og 46-falda útsetningu fyrir ivacaftori hjá mönnum af meðferðarskammti af lumacaftori/ivacaftori, talið upp í sömu röð. Þegar rottum voru gefnir skammtar sem höfðu eiturverkanir á móður olli ivacaftor minnkaðri fósturþyngd, aukinni tíðni afbrigðilegra hálsrifja, ófullkominni myndun rifja, hlykkjóttum rifjum og óeðlilegum bringubeinum, þ.m.t. samruna. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

Ivacaftor hafði áhrif til lækkunar á mæligildum fyrir frjósemi og æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum í skömmtum sem voru 200 mg/kg/sólarhring (sem gaf útsetningu sem var um það bil 11 og 7-föld sú útsetning sem fæst af ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn af ivacaftorhlutanum í Orkambi, samkvæmt samanlögðum AUC-gildum fyrir ivacaftor og umbrotsefni þess framreiknuðum frá útsetningu á 90. degi af 150 mg/kg/sólarhring í 6-mánaða rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og við útsetningu á meðgöngudegi 17 í forkönnun á þroska fósturvísa og fóstra hjá þessari tegund) þegar kvenkyns rottur fengu lyfið fyrir meðgöngu og snemma á meðgöngu. Engin áhrif á mæligildi fyrir æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum komu fram af ≤ 100 mg/kg/sólarhring (sem gefur útsetningu sem er um það bil 8- og 5-föld sú útsetning sem fæst af ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn af ivacaftorhlutanum í Orkambi, talið upp í sömu röð, samkvæmt samanlögðum AUC-gildum fyrir ivacaftor og umbrotsefni þess framreiknuðum frá útsetningu á 90. degi af 100 mg/kg/sólarhring í 6-mánaða rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og við útsetningu á meðgöngudegi 17 í rannsókn á þroska fósturvísa og fóstra hjá þessari tegund). Ivacaftor fór yfir fylgju hjá þunguðum rottum og kanínum.

Þroski fyrir og eftir fæðingu
Ivacaftor olli ekki þroskafrávikum hjá afkvæmum ungafullra rotta sem fengu skammta til inntöku sem voru 100 mg/kg/sólarhring, frá upphafi þungunar fram yfir fæðingu og mjólkurgjöf (sem gaf útsetningu sem var um það bil 4-föld sú útsetning sem fæst af ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn af ivacaftorhlutanum í Orkambi samkvæmt samanlögðum AUC-gildum fyrir ivacaftor og umbrotsefni þess). Stærri skammtar en 100 mg/kg/sólarhring leiddu til lifunar sem var 92% af viðmiðunarmæligildum og mjólkurgjafar sem var 98% af viðmiðunarmæligildum, sem og til minni líkamsþyngdar afkvæma.

Ung dýr
Ský á augasteini kom fram hjá ungum rottum sem fengu skammt af ivacaftori sem var 0,32-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn samkvæmt altækri útsetningu fyrir ivacaftori og umbrotsefnum

þess þegar það er gefið ásamt lumacaftori eins og í Orkambi. Ský á augasteini kom ekki fram hjá fóstrum kvenkyns rottna sem fengu meðferð meðan á líffæramyndun fóstra stóð, hjá rottuungum sem voru útsettir fyrir lyfinu að ákveðnu marki gegnum mjólk áður en þeir hættu á spena eða í rannsóknum á eiturverkunum ivacaftors eftir endurtekna skammta. Hugsanlegt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

Lumacaftor og ivacaftor

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, þar sem lumacaftor og ivacaftor voru gefin samtímis, bentu ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn hvað varðar tilhneigingu til samanlagðra og/eða samverkandi áhrifa.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Hýprómellósaasetat súkkínat
Póvídón (K30)
Natríumlárýlsúlfat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á að blandan er stöðug í eina klukkustund eftir blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Orkambi kyrni er pakkað í skammtapoka úr lagskiptri þynnu, BOPET/PE/þynnu/PE (biaxially-oriented polyethylene terephthalate/polyethylene/foil/polyethylene).

Pakkningastærð með 56 skammtapokum (4 hulstur með 14 skammtapokum í hverju hulstri).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Bretland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi eftir veitingu markaðsleyfis (Post-Authorization Safety Study [PASS]) Umsækjandinn skal framkvæma 5 ára langtímaáhorfsrannsókn á lumacaftori/ivacaftori hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm, þ.m.t. örverufræðilegum og klínískum endapunktum (t.d. versnunum) samkvæmt samþykktri rannsóknaráætlun. Umsækjandinn skal leggja fram árlegar niðurstöður greininga frá því í desember 2017 fram til 2020 og lokaskýrslu yfir klínískar rannsóknir í síðasta lagi í desember 2021.	Lokaskýrsla yfir klínískar rannsóknir í desember 2021.
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES) Samkvæmt samþykktri rannsóknaáætlun skal umsækjandinn framkvæma rannsókn á langtímaverkun til samanburðar á framgangi sjúkdómsins hjá börnum með slímseigjusjúkdóm sem eru arfhrein m.t.t. *F508del-CFTR* og eru á aldrinum 2 til 5 ára þegar meðferð með Orkambi hefst og framgangi sjúkdómsins hjá þöruðum samhliða hópi barna með slímseigjusjúkdóm sem hafa aldrei fengið meðferð með Orkambi, til viðbótar við sögulegan langsniðshóp.	Milligreining: Desember 2022 Lokaskýrsla: Desember 2025

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Orkambi 100 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur
lumacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 100 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

112 töflur (4 pakkningar með 28 töflum).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1059/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Orkambi 100/125 töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Orkambi 100 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur
lumacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 100 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1059/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Orkambi 100 mg/125 mg töflur
lumacaftor/ivacaftor

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Að morgni

Að kvöldi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA - STÖK PAKKNING

1. HEITI LYFS

Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur
lumacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1059/003 28 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Orkambi 200/125

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – FJÖLPAKKNING – SÉRKRÖFUR ÍSLANDS (BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur
lumacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 112 filmuhúðaðar töflur (4 pakkningar með 28 töflum)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1059/001 112 filmuhúðaðar töflur (4 pakkningar með 28 töflum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Orkambi 200/125

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FYRIR FJÖLPAKKNINGU

ENGAR SÉRKRÖFUR ÍSLANDS (NO BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur
lumacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 200 mg lumacaftor, 125 mg ivacaftor

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur
Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sérstaklega.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1059/001 112 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Orkambi 200 mg/125 mg töflur
lumacaftor/ivacaftor

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Að morgni

Að kvöldi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Orkambi 100 mg/125 mg kyrni í skammtapoka
lumacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki með kyrni inniheldur 100 mg lumacaftor og 125 mg ivacaftor.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

kyrni

56 skammtapokar

4 aðskilin hulstur með 14 skammtapokum í hverju hulstri

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Lyftið hér til að opna

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1059/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Orkambi 100/125 kyrni

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

HULSTUR FYRIR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Orkambi 100 mg/125 mg kyrni í skammtapoka
lumacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki með kyrni inniheldur 100 mg lumacaftor og 125 mg ivacaftor.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

kyrni

14 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Notkunarleiðbeiningar

- Venjulegur skammtur: Takið inn **einn skammtapoka** af ORKAMBI kyrni á **12 klst. fresti**.
- Blandið öllu innihaldi skammtapokans saman við 5 ml af viðeigandi mjúkum mat eða vökva við eða undir stofuhita. Neytið alls magnsins innan einnar klukkustundar frá blöndun, rétt fyrir eða eftir máltíð eða millibita sem inniheldur fitu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Að morgni
Að kvöldi

Notaðu skammtana fyrir alla 7 dagana áður en þú byrjar á nýju hulstri.

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1059/006

13. LOTUNÚMER

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Orkambi 100 mg/125 mg kyrni
lumacaftor/ivacaftor

Til inntöku

2. MARKAÐSLEYFISHAFI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Orkambi 150 mg/188 mg kyrni í skammtapoka
lumacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki með kyrni inniheldur 150 mg lumacaftor og 188 mg ivacaftor.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

kyrni

56 skammtapokar

4 aðskilin hulstur með 14 skammtapokum í hverju hulstri

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Lyftið hér til að opna

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1059/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Orkambi 150/188

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

HULSTUR FYRIR SKAMMTAPOKA

1. HEITI LYFS

Orkambi 150 mg/188 mg kyrni í skammtapoka
lumacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki með kyrni inniheldur 150 mg lumacaftor og 188 mg ivacaftor.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

kyrni

14 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Notkunarleiðbeiningar

- Venjulegur skammtur: Takið inn **1 skammtapoka** af ORKAMBI kyrni á **12 klst. fresti**.
- Blandið öllu innihaldi skammtapokans saman við 5 ml af viðeigandi mjúkum mat eða vökva við eða undir stofuhita. Neytið alls magnsins innan einnar klukkustundar frá blöndun, rétt fyrir eða eftir máltíð eða millibita sem inniheldur fitu.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Að morgni
Að kvöldi

Notaðu skammtana fyrir alla 7 dagana áður en þú byrjar á nýju hulstri.

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1059/007

13. LOTUNÚMER

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKAR

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Orkambi 150 mg/188 mg kyrni
lumacaftor/ivacaftor

Til inntöku

2. MARKAÐSLEYFISHAFI

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Orkambi 100 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur
Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur
lumacaftor/ivacaftor

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Orkambi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Orkambi
3. Hvernig nota á Orkambi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Orkambi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Orkambi og við hverju það er notað

Orkambi inniheldur tvö virk efni, lumacaftor og ivacaftor. Það er lyf sem notað er til langtímameðferðar við slímseigjusjúkdómi hjá sjúklingum 6 ára og eldri sem hafa sérstaka breytingu (kallaða *F508del* stökkbreytingu) sem hefur áhrif á gen fyrir prótein sem nefnist CFTR (e. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), sem gegnir mikilvægu hlutverki í stjórnun á flæði slíms í lungum. Fólk með þessa stökkbreytingu myndar óeðlileg CFTR prótein. Í frumum eru tvö eintök af *CFTR* geninu og Orkambi er notað hjá þeim sjúklingum þar sem bæði eintökin hafa orðið fyrir áhrifum af *F508del* stökkbreytingunni (arfhreinum einstaklingum).

Lumacaftor og ivacaftor vinna saman að því að bæta starfshæfni óeðlilega CFTR próteinsins. Lumacaftor eykur magn tiltæks CFTR og ivacaftor hjálpar óeðlilega próteininu að starfa eðlilegar.

Orkambi getur hjálpað við öndunina með því að bæta lungnastarfsemina. Þú gætir líka tekið eftir því að þyngdaraukning er auðveldari.

2. Áður en byrjað er að nota Orkambi

Ekki má nota Orkambi
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir lumacaftori, ivacaftori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Orkambi er notað.

Ekki má nota Orkambi hjá öðrum sjúklingum en þeim **sem hafa tvö eintök af *F508del* stökkbreytingunni** á *CFTR* geninu.

Leitið ráða hjá lækninum áður en Orkambi er tekið ef um **lifrar- eða nýrnasjúkdóm** er að ræða þar sem læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn af Orkambi.

Algengt er að óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna á lifrarstarfsemi sjáist hjá sumum einstaklingum á meðferð með Orkambi. Láttu lækninn vita án tafar ef einhver eftirtalinna einkenna koma fram þar sem þau geta verið einkenni frá lifur:

- Verkur eða óþægindi ofarlega hægra megin í maga (kviðarholi)
- Gulur litur á húð eða hvíta hluta augnanna
- Lystarleysi
- Ógleði eða uppköst
- Dökkt þvag
- Ringlun

Læknirinn skal láta gera blóðrannsóknir til þess að fylgjast með lifrarstarfseminni áður en þú byrjar á meðferð með Orkambi og meðan á henni stendur, sérstaklega á fyrsta ári meðferðarinnar.

Aukaverkanir á öndun svo sem **mæði eða þyngsli fyrir brjósti eða þrenging öndunarvegar** sáust hjá sjúklingum við upphaf meðferðar með Orkambi, einkum hjá sjúklingum með skerta lungnastarfsemi. Ef þú ert með skerta lungnastarfsemi gæti læknirinn haft nánara eftirlit með þér þegar þú byrjar á meðferð með Orkambi.

Hækkun blóðþrýstings hefur sést hjá sumum sjúklingum á meðferð með Orkambi. Læknirinn mun ef til vill hafa eftirlit með blóðþrýstingnum meðan á meðferð með Orkambi stendur.

Óeðlilegt ástand augasteins (ský á augasteini) án nokkurra áhrifa á sjón hefur komið fram hjá nokkrum börnum og unglingum sem fengu meðferð með Orkambi og með ivacaftori einu sér (eitt af virku efnunum í Orkambi). Læknirinn framkvæmir ef til vill augnskoðanir áður en meðferð með Orkambi hefst og meðan á henni stendur.

Ekki er mælt með notkun Orkambi hjá sjúklingum sem hafa gengist undir **líffæraígræðslu**.

Börn yngri en 6 ára
Orkambi töflur eru ekki ætlaðar til notkunar hjá börnum yngri en 6 ára. Önnur form af lyfinu (kyrni í skammtapoka) henta betur handa börnum yngri en 6 ára, spurðu lækninn eða lyfjafræðinginn.

Notkun annarra lyfja samhliða Orkambi
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Látið lækninn sérstaklega vita ef einhver eftirfarandi lyfja eru notuð:

- Sýklalyf (notuð til meðferðar við bakteríusýkingum), til dæmis:
  telitrómýcin, klaritrómýcin, rifampicín, rifabútín, rifapentín, erytrómýcin

- Krampaleysandi lyf (notuð til meðferðar við flogum [krampaflogum]), til dæmis:
  fenóbarbítal, karbamazepín, fenýtóín

- Benzódíazepín (notuð til meðferðar við kvíða eða svefnleysi, uppnámi, o.s.frv.), til dæmis:
  mídazólam, tríazólam

- Lyf við sveppasýkingum (notuð til meðferðar við sveppasýkingum), til dæmis:
  flúkónazól, ketókónazól, ítrakónazól, posakónazól, vorikónasól

- Ónæmisbælandi lyf (notuð eftir líffæraígræðslu), til dæmis:
  cýklósporín, everólímus, sírólímus, takrólímus

- Jurtalyf, til dæmis:
  jóhannesarjurt (Hypericum perforatum)

- Ofnæmislyf (notuð til meðferðar við ofnæmi og/eða astma), til dæmis:
  montelukast, fexófenadín

- Þunglyndislyf (notuð til meðferðar við þunglyndi), til dæmis:
  cítalópram, escítalópram, sertralín, búprópíón

- Bólgueyðandi lyf (notuð til meðferðar við bólgu), til dæmis:
  íbúprófen

- H_2-hemlar (notuð til að minnka magasýru), til dæmis:
  ranitidín

- Hjartaglýkósíð (notuð til meðferðar við vægri eða miðlungsmikilli hjartabilun og óeðlilegum hjartslætti sem nefnist gáttatif), til dæmis:
  dígoxín

- Segavarnarlyf (notuð til að koma í veg fyrir myndun eða stækkun blóðtappa í blóði og æðum), til dæmis:
  warfarín, dabigatran

- Getnaðarvarnarlyf (notuð til að koma í veg fyrir þungun):
  til inntöku, til inndælingar, vefjalyf sem og getnaðarvarnarplástrar; þau geta m.a. verið etinýlestradíól, noretindrón og önnur prógestógen. Ekki skal treysta á þessi lyf sem örugga getnaðarvörn þegar þau eru tekin samhliða Orkambi.

- Barksterar (notuð til meðferðar við bólgu):
  metýlprednisólón, prednisón

- Prótónupumpuhemlar (notuð til meðferðar við bakflæðissjúkdómi og sárum):
  ómeprazól, esómeprazól, lansóprazól

- Sykursýkilyf til inntöku (notuð til meðhöndlunar á sykursýki af tegund 2):
  repaglíníð

Tilkynnt hefur verið um falskt jákvæðar niðurstöður skimunarprófa fyrir tetrahýdrókannabinóli (THC – en það er virkur efnisþáttur í kannabis) í þvagi hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Orkambi. Læknirinn gæti óskað eftir öðru prófi til að staðfesta niðurstöður.

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Það gæti verið betra að forðast notkun Orkambi á meðgöngu, ef mögulegt er. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvað sé best fyrir þig og barnið þitt.

Ekki er þekkt hvort lumacaftor eða ivacaftor skiljast út í brjóstamjólk. Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur Orkambi ef þú ætlar að hafa barn á brjósti. Læknirinn mun ákveða hvort ráðlegt er fyrir þig að hætta brjóstagjöf eða að hætta meðferð með lumacaftori/ivacaftori. Læknirinn mun taka tillit til ávinningsins af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð fyrir þig.

Akstur og notkun véla
Greint hefur verið frá sundli hjá sjúklingum á meðferð með ivacaftori, sem er annað virku efnanna í Orkambi, sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir sundli skaltu ekki aka eða nota vélar fyrr en einkennin hafa horfið.

Ef barn finnur fyrir sundli á meðan það er á meðferð með Orkambi, er mælt með því að barnið hjóli ekki á reiðhjóli eða geri nokkuð annað sem krefst fullrar athygli þess, þangað til einkennin hverfa.

Orkambi inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Orkambi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum.

Ráðlagður skammtur
Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga 6 ára og eldri er tvær töflur að morgni og tvær töflur að kvöldi (með 12 klst. millibili). Það eru alls fjórar töflur á sólarhring og þær á að taka með mat sem inniheldur fitu.

Orkambi töflur eru í mismunandi styrkleikum fyrir mismunandi aldurshópa. Gakktu úr skugga um að þú hafir fengið réttar töflur (sjá hér á eftir).

Aldur	Töflur	Skammtur
6 til 11 ára	Orkambi 100 mg/125 mg	2 töflur að morgni 2 töflur að kvöldi
12 ára og eldri	Orkambi 200 mg/125 mg	2 töflur að morgni 2 töflur að kvöldi

Orkambi má byrja að taka á hvaða vikudegi sem er.

Ef um miðlungsmikla eða verulega truflun á lifrarstarfsemi er að ræða, gæti læknirinn þurft að minnka skammtinn af Orkambi vegna þess að lifrin hreinsar Orkambi ekki eins hratt úr blóðinu og hjá einstaklingum sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi.
- **Miðlungsmikil truflun á lifrarstarfsemi:** skammturinn verður e.t.v. minnkaður í tvær töflur að morgni og eina töflu að kvöldi.
- **Veruleg truflun á lifrarstarfsemi:** skammturinn verður e.t.v. minnkaður í eina töflu að morgni og eina töflu að kvöldi.

Lyfjagjöf
Orkambi er til inntöku. Gleypið töflurnar heilar. Ekki má tyggja, kljúfa eða leysa upp töflurnar.

Mikilvægt er að **taka Orkambi með mat sem inniheldur fitu** til þess að fá rétt magn af lyfinu í líkamann. Neyta skal máltíðar eða millibita sem inniheldur fitu rétt áður eða rétt eftir að Orkambi er tekið inn. Máltíðir og millibitar sem mælt er með í leiðbeiningum um slímseigjusjúkdóm og máltíðir sem mælt er með í hefðbundnum næringarleiðbeiningum innihalda nægilegt magn fitu. Dæmi um máltíðir og millibita sem innihalda fitu er matur sem er eldaður með smjöri eða olíu og matur sem inniheldur egg. Dæmi um annan mat sem inniheldur fitu eru:
- Ostur, nýmjólk, mjólkurvörur úr nýmjólk
- Kjöt, feitur fiskur
- Avókadó, kjúklingabaunamauk (e. hummus), vörur úr soja (tófú)
- Orkustangir eða drykkir.

Ef tekinn er stærri skammtur af Orkambi en mælt er fyrir um
Ráðfærðu þig við lækninn eða lyfjafræðing. Ef mögulegt er skaltu hafa lyfið og þennan fylgiseðil meðferðis. Þú gætir fundið fyrir aukaverkunum, þ.á m. þeim sem nefndar eru í kafla 4 hér á eftir.

Ef gleymist að taka Orkambi
Taktu skammtinn sem gleymdist með mat sem inniheldur fitu, ef minna en 6 klukkustundir eru liðnar frá því að þú áttir að taka skammtinn. Annars skaltu bíða þar til komið er að næsta skammti eins og þú myndir venjulega gera. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflurnar sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Orkambi
Halda skal töku lyfsins áfram eins og læknirinn hefur mælt fyrir um, jafnvel þó að líðanin sé orðin góð. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar af Orkambi og ivacaftori einu sér (sem er annað virku efnanna í Orkambi) eru taldar upp hér á eftir og geta komið fyrir við notkun Orkambi.

Alvarlegar aukaverkanir af Orkambi eru m.a. hækkun lifrarensíma í blóði, lifrarskemmdir og versnun á undirliggjandi alvarlegum lifrarsjúkdómi. Versnun á lifrarstarfsemi kann að vera banvæn. Þessar alvarlegu aukaverkanir eru sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Láttu lækninn vita án tafar ef þú færð einhver þessara einkenna:
- Verk eða óþægindi ofarlega hægra megin á magasvæði (í kviðarholi)
- Gulan lit á húð eða hvíta hluta augnanna
- Lystarleysi
- Ógleði, uppköst
- Ringlun
- Dökkt þvag

Aðrar aukaverkanir
Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Hósti með uppgangi
- Nefstífla
- Mæði
- Höfuðverkur
- Kviðverkir (magaverkir)
- Niðurgangur
- Aukinn hráki
- Ógleði
- Kvef*
- Sundl*
- Breytingar á tegundum baktería í slími*

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Þyngsli fyrir brjósti
- Þrenging í öndunarvegi
- Skútastífla*
- Nefstífla eða nefrennsli
- Sýking í eftir hluta öndunarfæra
- Hálssærindi
- Roði í koki*
- Útbrot

- Vindgangur
- Uppköst
- Aukning á ensími í blóðinu (kreatínfosfókínasi í blóði)
- Há gildi lifrarensíma, sjást í blóðprufum
- Óreglulegar tíðablæðingar eða tíðaverkir
- Eyrnaverkur, óþægindi í eyrum*
- Eyrnasuð*
- Roði inni í eyra*
- Truflun í innra eyra (sundl eða svimi eins og allt snúist í hringi)*
- Fyrirferð í brjósti*

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Óeðlilegar tíðablæðingar, þ.m.t. engar eða sjaldgæfar blæðingar, eða þær koma oftar eða eru meiri að blóðmagni
- Blóðþrýstingshækkun
- Stífla í eyra*
- Brjóstabólga*
- Brjóstastækkun hjá körlum*
- Breytingar á geirvörtum eða verkur í þeim*

*Aukaverkanir af ivacaftori einu sér.

Aukaverkanir hjá börnum
Aukaverkanir sem koma fram hjá börnum eru svipaðar þeim sem koma fram hjá unglingum og fullorðnum. Hinsvegar hefur hækkun lifrarensíma í blóði verið algengari hjá ungum börnum en hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um **allar aukaverkanir**. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Orkambi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni/þynnupakkningunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Orkambi inniheldur
Virku innihaldsefnin eru lumacaftor og ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur:
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lumacaftori og 125 mg af ivacaftori.

Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur:
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af lumacaftori og 125 mg af ivacaftori.

Orkambi 100 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur og Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur:
Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi; natríumkroskarmellósi; hýprómellósaasetat súkkínat; póvídón (K30); natríumlárýlsúlfat og magnesíumsterat (sjá kafla 2 „Orkambi inniheldur natríum“).
- Filmuhúð: Pólývínýlalkóhól; títantvíoxíð (E171); makrógól 3350; talkúm; karmín (E120); skærblátt FCF (E133) og indígótín (E132).
- Prentblek: Gljálakk; svart járnoxíð (E172); própýlenglýkól og ammóníumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Orkambi og pakkningastærðir

Orkambi 100 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

Orkambi 100 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru bleikar, sporöskjulaga töflur (málin eru 14 × 7,6 × 4,9 mm) með áletruninni „1V125“ með svörtu bleki á annarri hliðinni.
Orkambi 100 mg/125 mg er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 112 filmuhúðaðar töflur (4 pakkningar með 28 filmuhúðuðum töflum).

Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur

Orkambi 200 mg/125 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru bleikar, sporöskjulaga töflur (málin eru 14 × 8,4 × 6,8 mm) með áletruninni „2V125“ með svörtu bleki á annarri hliðinni.
Orkambi 200 mg/125 mg er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 28 filmuhúðaðar töflur og í fjölpakkningum sem innihalda 112 filmuhúðaðar töflur (4 pakkningar með 28 filmuhúðuðum töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Bretland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Orkambi 100 mg/125 mg kyrni í skammtapoka
Orkambi 150 mg/188 mg kyrni í skammtapoka
lumacaftor/ivacaftor

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram hjá barninu. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið byrjar að fá lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis barnsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða og hjá barninu.
- Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir sem barnið fær. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Orkambi og við hverju það er notað
2. Áður en barnið byrjar að fá Orkambi
3. Hvernig nota á Orkambi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Orkambi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Orkambi og við hverju það er notað

Orkambi inniheldur tvö virk efni, lumacaftor og ivacaftor. Það er lyf sem notað er til langtímameðferðar við slímseigjusjúkdómi hjá sjúklingum 2 ára og eldri sem hafa sérstaka breytingu (kallaða *F508del* stökkbreytingu) sem hefur áhrif á gen fyrir prótein sem nefnist CFTR (e. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), sem gegnir mikilvægu hlutverki í stjórnun á flæði slíms í lungum. Fólk með þessa stökkbreytingu myndar óeðlileg CFTR prótein. Í frumum eru tvö eintök af *CFTR* geninu og Orkambi er notað hjá þeim sjúklingum þar sem bæði eintökin hafa orðið fyrir áhrifum af *F508del* stökkbreytingunni (arfhreinum einstaklingum).

Lumacaftor og ivacaftor vinna saman að því að bæta starfshæfni óeðlilega CFTR próteinsins. Lumacaftor eykur magn tiltæks CFTR og ivacaftor hjálpar óeðlilega próteininu að starfa eðlilegar.

2. Áður en barnið byrjar að fá Orkambi

Ekki má nota Orkambi
- ef barnið er með ofnæmi fyrir lumacaftori, ivacaftori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækni barnsins eða lyfjafræðingi áður en Orkambi er notað.

Ekki má nota Orkambi hjá öðrum sjúklingum en þeim **sem hafa tvö eintök af *F508del* stökkbreytingunni** á *CFTR* geninu.

Leitið ráða hjá lækni barnsins áður en Orkambi er tekið ef barnið er með **lifrar- eða nýrnasjúkdóm** þar sem læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn af Orkambi.

Algengt er að óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna á lifrarstarfsemi sjáist hjá sumum einstaklingum á meðferð með Orkambi. Láttu lækni barnsins vita án tafar ef einhver eftirtalinna einkenna koma fram hjá barninu þar sem þau geta verið einkenni frá lifur:

- Verkur eða óþægindi ofarlega hægra megin í maga (kviðarholi)
- Gulur litur á húð eða hvíta hluta augnanna
- Lystarleysi
- Ógleði eða uppköst
- Dökkt þvag
- Ringlun

Læknir barnsins skal láta gera blóðrannsóknir til þess að fylgjast með lifrarstarfsemi barnsins áður en hún/hann byrjar á meðferð með Orkambi og meðan á henni stendur, sérstaklega á fyrsta ári meðferðarinnar.

Aukaverkanir á öndun svo sem **mæði eða þyngsli fyrir brjósti eða þrenging í öndunarvegi** sáust hjá sjúklingum við upphaf meðferðar með Orkambi, einkum hjá sjúklingum með skerta lungnastarfsemi. Ef barnið er með skerta lungnastarfsemi gæti læknir barnsins haft nánara eftirlit með barninu þegar hún/hann byrjar á meðferð með Orkambi.

Hækkun blóðþrýstings hefur sést hjá sumum sjúklingum á meðferð með Orkambi. Læknir barnsins mun ef til vill hafa eftirlit með blóðþrýstingi barnsins meðan á meðferð með Orkambi stendur.

Óeðlilegt ástand augasteins (ský á augasteini) án nokkurra áhrifa á sjón hefur komið fram hjá nokkrum börnum og unglingum sem fengu meðferð með Orkambi og með ivacaftori einu sér (eitt af virku efnunum í Orkambi). Læknir barnsins framkvæmir ef til vill augnskoðanir áður en meðferð með Orkambi hefst og meðan á henni stendur.

Ekki er mælt með notkun Orkambi hjá sjúklingum sem hafa gengist undir **líffæraígræðslu**.

Börn yngri en 2 ára
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Orkambi hjá börnum yngri en 2 ára. Orkambi er því ekki ætlað til notkunar hjá börnum yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Orkambi
Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem barnið notar, hefur nýlega notað eða kynni að nota.

Látið lækninn sérstaklega vita ef barnið notar einhver eftirfarandi lyfja:

- Sýklalyf (notuð til meðferðar við bakteríusýkingum), til dæmis:
  telitrómýcin, klaritrómýcin, rifampicín, rifabútín, rifapentín, erytrómýcin

- Krampaleysandi lyf (notuð til meðferðar við flogum [krampaflogum]), til dæmis:
  fenóbarbítal, karbamazepín, fenýtóín

- Benzódíazepín (notuð til meðferðar við kvíða eða svefnleysi, uppnámi, o.s.frv.), til dæmis:
  mídazólam, tríazólam

- Lyf við sveppasýkingum (notuð til meðferðar við sveppasýkingum), til dæmis:
  flúkónazól, ketókónazól, ítrakónazól, posakónazól, vorikónasól

- Ónæmisbælandi lyf (notuð eftir líffæraígræðslu), til dæmis:
  cýklósporín, everólímus, sírólímus, takrólímus

- Jurtalyf, til dæmis:
  jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

- Ofnæmislyf (notuð til meðferðar við ofnæmi og/eða astma), til dæmis:
  montelukast, fexófenadín

- Þunglyndislyf (notuð til meðferðar við þunglyndi), til dæmis:
  cítalópram, escítalópram, sertralín, búprópíón

- Bólgueyðandi lyf (notuð til meðferðar við bólgu), til dæmis:
  íbúprófen

- H_2-hemlar (notuð til að minnka magasýru), til dæmis:
  ranitidín

- Hjartaglýkósíð (notuð til meðferðar við vægri eða miðlungsmikilli hjartabilun og óeðlilegum hjartslætti sem nefnist gáttatif), til dæmis:
  dígoxín

- Segavarnarlyf (notuð til að koma í veg fyrir myndun eða stækkun blóðtappa í blóði og æðum), til dæmis:
  warfarín, dabigatran

- Getnaðarvarnarlyf (notuð til að koma í veg fyrir þungun):
  til inntöku, til inndælingar, vefjalyf sem og getnaðarvarnarplástrar; þau geta m.a. verið etinýlestradíól, noretindrón og önnur prógestógen. Ekki skal treysta á þessi lyf sem örugga getnaðarvörn þegar þau eru tekin samhliða Orkambi.

- Barksterar (notuð til meðferðar við bólgu):
  metýlprednisólón, prednisón

- Prótónupumpuhemlar (notuð til meðferðar við bakflæðissjúkdómi og sárum):
  ómeprazól, esómeprazól, lansóprazól

- Sykursýkilyf til inntöku (notuð til meðhöndlunar á sykursýki af tegund 2):
  repaglíníð

Tilkynnt hefur verið um falskt jákvæðar niðurstöður skimunarprófa fyrir tetrahýdrókannabinóli (THC – en það er virkur efnisþáttur í kannabis) í þvagi hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Orkambi. Læknir barnsins gæti óskað eftir öðru prófi til að staðfesta niðurstöður.

Akstur og notkun véla
Greint hefur verið frá sundli hjá sjúklingum á meðferð með ivacaftori, sem er annað virku efnanna í Orkambi, sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ef barn finnur fyrir sundli á meðan það er á meðferð með Orkambi, er mælt með því að barnið hjóli ekki á reiðhjóli eða geri nokkuð annað sem krefst fullrar athygli þess, þangað til einkennin hverfa.

Orkambi inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Orkambi

Gefðu barninu lyfið alltaf eins og læknir barnsins hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum.

Læknirinn mun ákveða réttan skammt fyrir barnið. Barnið verður að halda áfram að nota öll önnur lyf sem það notar, nema læknir barnsins segi því að hætta notkun einhverra lyfja.

Ráðlagður skammtur
Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga 2 ára og eldri er gefinn upp í töflunni hér á eftir. Orkambi verður að taka að morgni og að kvöldi (með 12 klst. millibili) með mat sem inniheldur fitu.

Orkambi er í mismunandi styrkleikum með tilliti til aldurs og þyngdar barna. Gakktu úr skugga um að barnið hafi fengið réttan skammt (sjá hér á eftir).

Aldur, þyngd	Lyf	Skammtur
2 til 5 ára og minna en 14 kg að þyngd	Orkambi 100 mg/125 mg kyrni í skammtapoka	Einn skammtapoki að morgni Einn skammtapoki að kvöldi
2 til 5 ára og 14 kg eða meira að þyngd	Orkambi 150 mg/188 mg kyrni í skammtapoka	Einn skammtapoki að morgni Einn skammtapoki að kvöldi

Ef barnið er með miðlungsmikla eða verulega truflun á lifrarstarfsemi, gæti læknir barnsins þurft að minnka skammtinn af Orkambi vegna þess að lifur barnsins hreinsar Orkambi ekki eins hratt úr blóðinu og hjá börnum sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi.

- **Miðlungsmikil truflun á lifrarstarfsemi:** skammturinn verður e.t.v. minnkaður annan hvern dag: tveir skammtapokar annan daginn (að morgni og að kvöldi) og einn skammtapoki hinn daginn (eingöngu að morgni).
- **Veruleg truflun á lifrarstarfsemi:** skammturinn verður e.t.v. minnkaður í einn skammtapoka á dag, eða sjaldnar.

Lyfjagjöf
Orkambi er til inntöku.

Hver skammtapoki er eingöngu einnota.

Orkambi má byrja að gefa barninu á hvaða vikudegi sem er.

Barninu gefið Orkambi kyrni:

- Haltu skammtapoka af kyrni þannig að strikalínan sé efst.
- Hristu skammtapokann varlega til að innihaldið færist neðst.
- Rífðu eða klipptu eftir strikalínunni til að opna skammtapokann.
- Blandaðu öllu innihaldi skammtapokans saman við eina teskeið (5 ml) af mjúkum mat eða vökva sem hentar viðkomandi aldri. Matur eða vökvi á að vera við eða undir stofuhita. Dæmi um mjúkan mat eða vökva sem gæti hentað viðkomandi aldri eru maukaðir ávextir, bragðbætt jógúrt og mjólk eða ávaxtasafi.
- Gefðu barninu lyfið strax eftir blöndun. Ef það er ekki hægt, gefðu barninu þá lyfið innan einnar klukkustundar frá blöndun. Fullvissaðu þig um að allrar blöndunnar hafi verið neytt strax.
- Gefa skal barninu máltíð eða millibita sem inniheldur fitu rétt fyrir eða rétt eftir lyfjagjöfina (dæmi um slíkan mat eru gefin hér á eftir).

Mikilvægt er að **taka Orkambi með mat sem inniheldur fitu** til þess að fá rétt magn af lyfinu í líkamann. Máltíðir og millibitar sem mælt er með í leiðbeiningum um slímseigjusjúkdóm og máltíðir sem mælt er með í hefðbundnum næringarleiðbeiningum innihalda nægilegt magn fitu. Dæmi um máltíðir og millibita sem innihalda fitu er matur sem er eldaður með smjöri eða olíu og matur sem inniheldur egg. Dæmi um annan mat sem inniheldur fitu eru:

- Ostur, nýmjólk, mjólkurvörur úr nýmjólk
- Kjöt, feitur fiskur
- Avókadó, kjúklingabaunamauk (e. hummus), vörur úr soja (tófú)
- Orkustangir eða drykkir.

Ef barnið tekur stærri skammt af Orkambi en hann/hún ætti að gera
Ráðfærðu þig við lækni barnsins eða lyfjafræðing. Ef mögulegt er skaltu hafa lyf barnsins og þennan fylgiseðil meðferðis. Barnið gæti fundið fyrir aukaverkunum, þ.á m. þeim sem nefndar eru í kafla 4 hér á eftir.

Ef þú gleymir að gefa barninu Orkambi
Gefðu skammtinn sem gleymdist með mat sem inniheldur fitu, ef minna en 6 klukkustundir eru liðnar frá því að barnið átti að taka skammtinn. Annars skaltu bíða þar til komið er að næsta skammti barnsins eins og þú myndir venjulega gera. Ekki gefa barninu tvöfaldan skammt til að bæta upp skammtinn sem gleymdist.

Ef þú hættir að gefa barninu Orkambi
Gefðu barninu Orkambi svo lengi sem læknir barnsins mælir með því. Ekki hætta að gefa barninu lyfið nema læknir barnsins ráðleggi þér að gera það. Þú átt að halda áfram að gefa lyfið eins og læknirinn hefur mælt fyrir um, jafnvel þó að líðan barnsins sé orðin góð.

Leitið til læknis barnsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar af Orkambi og ivacaftori einu sér (sem er annað virku efnanna í Orkambi) eru taldar upp hér á eftir og geta komið fyrir við notkun Orkambi.

Alvarlegar aukaverkanir af Orkambi eru m.a. hækkun lifrarensíma í blóði, lifrarskemmdir og versnun á undirliggjandi alvarlegum lifrarsjúkdómi. Versnun á lifrarstarfsemi kann að vera banvæn. Þessar alvarlegu aukaverkanir eru sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Láttu lækni barnsins vita án tafar ef hann/hún fær eitthvað af eftirfarandi:
- Verk eða óþægindi ofarlega hægra megin á magasvæði (í kviðarholi)
- Gulan lit á húð eða hvíta hluta augnanna
- Lystarleysi
- Ógleði, uppköst
- Ringlun
- Dökkt þvag

Aðrar aukaverkanir
Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Hósti með uppgangi
- Nefstífla
- Mæði
- Höfuðverkur
- Kviðverkir (magaverkir)
- Niðurgangur
- Aukinn hráki
- Ógleði
- Kvef*
- Sundl*
- Breytingar á tegundum baktería í slími*

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- Þyngsli fyrir brjósti
- Þrenging í öndunarvegi
- Skútastífla*
- Nefstífla eða nefrennsli
- Sýking í eftir hluta öndunarfæra
- Hálssærindi
- Roði í koki*
- Útbrot
- Vindgangur
- Uppköst
- Aukning á ensími í blóðinu (kreatínfosfókínasi í blóði)
- Há gildi lifrarensíma, sjást í blóðprufum
- Óreglulegar tíðablæðingar eða tíðaverkir
- Eyrnaverkur, óþægindi í eyrum*
- Eyrnasuð*
- Roði inni í eyra*
- Truflun í innra eyra (sundl eða svimi eins og allt snúist í hringi)*
- Fyrirferð í brjósti*

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- Óeðlilegar tíðablæðingar, þ.m.t. engar eða sjaldgæfar blæðingar, eða þær koma oftar eða eru meiri að blóðmagni
- Blóðþrýstingshækkun
- Stífla í eyra*
- Brjóstabólga*
- Brjóstastækkun hjá körlum*
- Breytingar á geirvörtum eða verkur í þeim*

*Aukaverkanir af ivacaftori einu sér.

Aukaverkanir hjá börnum
Aukaverkanir sem koma fram hjá börnum eru svipaðar þeim sem koma fram hjá unglingum og fullorðnum. Hinsvegar hefur hækkun lifrarensíma í blóði verið algengari hjá ungum börnum en hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita **ef barnið fær einhverjar aukaverkanir**. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Orkambi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni/skammtapokanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi barnsins um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem barnið þitt er hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Orkambi inniheldur
Virku innihaldsefnin eru lumacaftor og ivacaftor.

Orkambi 100 mg/125 mg kyrni í skammtapoka:
Hver skammtapoki inniheldur 100 mg af lumacaftori og 125 mg af ivacaftori.

Orkambi 150 mg/188 mg kyrni í skammtapoka:
Hver skammtapoki inniheldur 150 mg af lumacaftori og 188 mg af ivacaftori.

Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi; natríumkroskarmellósi; hýprómellósaasetat; súkkínat; póvídón (K30) og natríumlárýlsúlfat (sjá kafla 2 „Orkambi inniheldur natríum“.)

Lýsing á útliti Orkambi og pakkningastærðir
Orkambi 100 mg/125 mg kyrni í skammtapoka er hvítt eða beinhvítt kyrni.

Orkambi 150 mg/188 mg kyrni í skammtapoka er hvítt eða beinhvítt kyrni.

Kyrnið er afgreitt í skammtapokum.
- Pakkningastærð með 56 skammtapokum (inniheldur 4 aðskilin hulstur með 14 skammtapokum í hverju hulstri).

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

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
BT63 5UA
Bretland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Viðauki IV

Ástæður fyrir einni endurnýjun markaðsleyfis til viðbótar

Ástæður fyrir einni endurnýjun markaðsleyfis til viðbótar

Á grundvelli upplýsinga sem hafa orðið tiltækar frá fyrstu veitingu markaðsleyfis, telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af notkun Orkambi sé áfram jákvætt, en telur að fylgjast verði náið með öryggi þess af eftirfarandi ástæðum:

- Rannsókn á öryggi eftir veitingu markaðsleyfis (PASS) fyrir Orkambi stendur nú yfir, sem miðar að því að meta langtímaöryggi meðferðar með lumacaftori/ivacaftori (LUM/IVA) hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Í ljósi þess að rannsóknin er af flokki 1 og niðurstöðurnar eru taldar lykillinn að jafnvæginu á milli ávinnings og áhættu er önnur endurnýjun markaðsleyfisins talin viðeigandi.
- Takmörkuð gögn liggja fyrir um útsetningu og reynslu eftir markaðssetningu hvað varðar nýlega veitt samþykki til notkunar hjá börnum (6-12 ára og 2-5 ára)
- Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES) er fyrirhuguð til samanburðar á framgangi sjúkdómsins hjá börnum með slímseigjusjúkdóm sem eru arfhrein m.t.t. *F508del-CFTR* og eru á aldrinum 2 til 5 ára þegar meðferð með Orkambi hefst og framgangi sjúkdómsins hjá pöruðum samhliða hópi barna með slímseigjusjúkdóm sem hafa aldrei fengið meðferð með Orkambi, til viðbótar við sögulegan langsniðshóp. Rannsókninni er ætlað að færa sönnur á áhrif Orkambi meðferðar á klínískar niðurstöður (þ.m.t. langtímaöryggi) og sjúkdómsframvindu og staðfesta núgildandi verkunar- og öryggisforsendur.

Af þeim sökum, á grundvelli takmarkaðra upplýsinga um öryggi Orkambi, komst CHMP að þeirri niðurstöðu að markaðsleyfishafi skuli leggja fram umsókn um eina endurnýjun til viðbótar eftir 5 ár.