

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten

Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovaalvormige tabletten (afmetingen: 14 × 7,6 × 4,9 mm) aan een zijde bedrukt met “1V125” in zwarte inkt.

Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovaalvormige tabletten (afmetingen: 14 × 8,4 × 6,8 mm) aan een zijde bedrukt met “2V125” in zwarte inkt.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Orkambi-tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (*CFTR*)-gen (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Orkambi dient uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van CF. Wanneer het genotype van de patiënt niet bekend is, dient een accurate en gevalideerde genotyperingsmethode te worden uitgevoerd om de aanwezigheid van de *F508del*-mutatie op beide allelen van het *CFTR*-gen te bevestigen.

## Dosering

**Tabel 1: Doseringsaanbevelingen bij patiënten van 6 jaar en ouder**

Leeftijd	Dosis	Totale dagelijkse dosis
6 tot en met 11 jaar	2 tabletten 100 mg lumacaftor/ 125 mg ivacaftor elke 12 uur	400 mg lumacaftor/ 500 mg ivacaftor
12 jaar en ouder	2 tabletten 200 mg lumacaftor/ 125 mg ivacaftor elke 12 uur	800 mg lumacaftor/ 500 mg ivacaftor

Patiënten kunnen op elke dag van de week met de behandeling starten.

Dit geneesmiddel dient te worden ingenomen met vetbevattend voedsel. Net vóór of net na het innemen moet een vetbevattende maaltijd of snack worden gegeten (zie rubriek 5.2).

### *Vergeten dosis*

Als er minder dan 6 uur zijn verstreken na het tijdstip van de vergeten dosis, moet deze dosis met vetbevattend voedsel worden ingenomen. Als er meer dan 6 uur zijn verstreken, moet de patiënt de instructie krijgen om te wachten tot de volgende geplande dosis. Er mag geen dubbele dosis worden ingenomen om een vergeten dosis in te halen.

### *Gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers*

Wanneer met CYP3A-remmers wordt gestart bij patiënten die op dat moment Orkambi innemen, is er geen dosisaanpassing nodig. Wanneer echter met de behandeling wordt gestart bij patiënten die krachtige CYP3A-remmers innemen, moet de dosis tijdens de eerste week van de behandeling verlaagd worden tot één tablet per dag (100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor voor patiënten van 6 tot en met 11 jaar; 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor voor patiënten van 12 jaar en ouder) vanwege het inductie-effect van lumacaftor bij *steady-state*. Na deze periode dient de aanbevolen dagelijkse dosis te worden ingenomen.

Wanneer de behandeling gedurende meer dan één week wordt onderbroken en vervolgens wordt hervat bij gelijktijdig innemen van krachtige CYP3A-remmers, moet de dosis verlaagd worden tot één tablet per dag (100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor voor patiënten van 6 tot en met 11 jaar; 200 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor voor patiënten van 12 jaar en ouder) gedurende de eerste week na het hervatten van de behandeling. Na deze periode dient de aanbevolen dagelijkse dosis te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

## Speciale populaties

### *Nierfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan of gelijk aan 30 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### *Leverfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) is geen dosisaanpassing nodig. Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) wordt een dosisverlaging aanbevolen.

Er is geen ervaring met het gebruik van het geneesmiddel bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C), maar de blootstelling is naar verwachting hoger dan bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Na afweging van de risico's en voordelen van de behandeling dient Orkambi daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, met een verlaagde dosis (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Zie Tabel 2 voor dosisaanpassingen voor patiënten met een leverfunctiestoornis.

**Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen voor patiënten met een leverfunctiestoornis**

Leverfunctiestoornis	Dosisaanpassing	Totale dagelijkse dosis
Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A)	Geen dosisaanpassing	<i>Voor patiënten van 6 tot en met 11 jaar</i> 400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor  <i>Voor patiënten van 12 jaar en ouder</i> 800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor
Matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B)	<i>Voor patiënten van 6 tot en met 11 jaar</i> 2 tabletten van 100 mg/125 mg 's ochtends + 1 tablet van 100 mg/125 mg 's avonds (12 uur later)  <i>Voor patiënten van 12 jaar en ouder</i> 2 tabletten van 200 mg/125 mg 's ochtends + 1 tablet van 200 mg/125 mg 's avonds (12 uur later)	<i>Voor patiënten van 6 tot en met 11 jaar</i> 300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor  <i>Voor patiënten van 12 jaar en ouder</i> 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor
Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C)	<i>Voor patiënten van 6 tot en met 11 jaar</i> 1 tablet van 100 mg/125 mg 's ochtends + 1 tablet van 100 mg/125 mg 's avonds (12 uur later) of een verlaagde dagelijkse dosis  <i>Voor patiënten van 12 jaar en ouder</i> 1 tablet van 200 mg/125 mg 's ochtends + 1 tablet van 200 mg/125 mg 's avonds (12 uur later) of een verlaagde dagelijkse dosis	<i>Voor patiënten van 6 tot en met 11 jaar</i> 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor of een verlaagde dagelijkse dosis  <i>Voor patiënten van 12 jaar en ouder</i> 400 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor of een verlaagde dagelijkse dosis

*Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Orkambi bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Patiënten moeten de instructie krijgen om de tabletten in hun geheel door te slikken. Patiënten mogen de tabletten niet kauwen, breken of oplossen.

**4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Patiënten met CF die heterozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen

Lumacaftor/ivacaftor is niet werkzaam bij patiënten met CF die de *F508del*-mutatie op één allel hebben en die een tweede allel hebben met een mutatie die naar verwachting tot een gebrek aan CFTR-productie leidt of een CFTR dat *in vitro* niet op ivacaftor reageert (zie rubriek 5.1).

##### Patiënten met CF die een 'gating'-(klasse-III-)mutatie in het *CFTR*-gen hebben

Lumacaftor/ivacaftor is niet onderzocht bij patiënten met CF die op één allel een 'gating'-(klasse-III-)mutatie in het *CFTR*-gen hebben, ongeacht of zij de *F508del*-mutatie op het andere allel hebben. Aangezien de blootstelling aan ivacaftor zeer aanzienlijk verlaagd is bij toediening in combinatie met lumacaftor, mag lumacaftor/ivacaftor niet bij deze patiënten worden gebruikt.

##### Respiratoire bijwerkingen

Respiratoire bijwerkingen (bijv. ongemak op de borst, dyspneu, bronchospasme en abnormale ademhaling) kwamen vaker voor tijdens het opstarten van de behandeling met lumacaftor/ivacaftor. Ernstige respiratoire voorvallen werden vaker gezien bij patiënten met een procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (ppFEV<sub>1</sub>) < 40 en kunnen tot stopzetting van het geneesmiddel leiden. De klinische ervaring bij patiënten met een ppFEV<sub>1</sub> < 40 is beperkt en aanvullende controle van deze patiënten tijdens het opstarten van de behandeling wordt aanbevolen (zie rubriek 4.8). Na het opstarten van lumacaftor/ivacaftor is bij sommige patiënten ook een tijdelijke daling in FEV<sub>1</sub> waargenomen. Er is geen ervaring met het opstarten van de behandeling met lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met pulmonale exacerbatie en het is niet raadzaam om de behandeling op te starten bij patiënten met pulmonale exacerbatie.

##### Effect op bloeddruk

Bij sommige patiënten die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld, is een verhoogde bloeddruk waargenomen. De bloeddruk moet bij alle patiënten tijdens de behandeling periodiek worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

##### Patiënten met gevorderde leverziekte

Bij patiënten met CF kunnen er afwijkingen in de leverfunctie, waaronder gevorderde leverziekte, aanwezig zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte is een verslechtering van de leverfunctie gemeld. Decompensatie van de leverfunctie, waaronder leverfalen met de dood als gevolg, is gemeld bij CF-patiënten met vooraf bestaande cirrose met portale hypertensie die lumacaftor/ivacaftor kregen. Lumacaftor/ivacaftor dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met gevorderde leverziekte, en alleen als wordt verwacht dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als lumacaftor/ivacaftor bij deze patiënten wordt gebruikt, moeten zij na het opstarten van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

##### Hepatobiliaire bijwerkingen

Bij patiënten met CF die lumacaftor/ivacaftor kregen, zijn verhoogde transaminasen vaak gemeld. In sommige gevallen werden deze verhogingen in verband gebracht met gelijktijdige verhogingen in het totale serum bilirubine. Verhogingen in transaminasen zijn vaker waargenomen bij pediatrische patiënten dan bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.8).

Omdat een verband met leverletsel niet kan worden uitgesloten, wordt aanbevolen om leverfunctietests (ALAT, ASAT en bilirubine) uit te voeren voordat met lumacaftor/ivacaftor wordt gestart, elke 3 maanden tijdens het eerste jaar van de behandeling en vervolgens jaarlijks. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van verhogingen in ALAT, ASAT of bilirubine, moeten frequentere controles worden overwogen.

Bij significante verhogingen in ALAT of ASAT, met of zonder een verhoogd bilirubine (ofwel ALAT of ASAT > 5 x de bovengrens van normaal [ULN], ofwel ALAT of ASAT > 3 x ULN met bilirubine > 2 x ULN en/of klinische geelzucht) moet de toediening van lumacaftor/ivacaftor worden stopgezet en moeten de laboratoriumonderzoeken zorgvuldig worden gevolgd totdat de afwijkingen verdwenen zijn. Er moet een grondig onderzoek naar mogelijke oorzaken worden uitgevoerd en patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op klinische progressie. Nadat de transaminaseverhogingen zijn verdwenen, moeten de voordelen en risico's van hervatting van de toediening worden overwogen (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

#### Interacties met geneesmiddelen

##### *Substraten van CYP3A*

Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A. Gelijktijdige toediening met gevoelige CYP3A-substraten of CYP3A-substraten met een smalle therapeutische index wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hormonale anticonceptiva, waaronder orale, injecteerbare, transdermale en implanteerbare anticonceptiva, zijn niet betrouwbaar als effectieve anticonceptiemethode bij gelijktijdige toediening met Orkambi (zie rubriek 4.5).

##### *Krachtige CYP3A-inductoren*

Ivacaftor is een substraat van CYP3A4 en CYP3A5. Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A-inductoren (bijv. rifampicine, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Nierfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden wanneer lumacaftor/ivacaftor wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

#### Cataract

Bij pediatrische patiënten die met lumacaftor/ivacaftor en ivacaftor in monotherapie werden behandeld, zijn er gevallen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglenzen zonder impact op het gezichtsvermogen gemeld. Hoewel er in sommige gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals gebruik van corticosteroïden en blootstelling aan bestraling) kan een mogelijk risico, toe te schrijven aan ivacaftor, niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3). Bij pediatrische patiënten die de behandeling met lumacaftor/ivacaftor starten, wordt oogonderzoek vóór en tijdens de behandeling aanbevolen.

#### Patiënten na orgaantransplantatie

Lumacaftor/ivacaftor is niet onderzocht bij patiënten met CF die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij transplantatiepatiënten. Zie rubriek 4.5 voor interacties met immunosuppressiva.

#### Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Op basis van de blootstelling en de vermelde doses wordt het interactieprofiel als hetzelfde beschouwd voor alle sterktes en farmaceutische vormen.

Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A en ivacaftor is een zwakke remmer van CYP3A indien toegediend als monotherapie. Bij gelijktijdige toediening kunnen andere geneesmiddelen invloed hebben op lumacaftor/ivacaftor terwijl lumacaftor/ivacaftor ook invloed kan hebben op andere geneesmiddelen.

#### Andere geneesmiddelen die effect kunnen hebben op lumacaftor/ivacaftor

##### *Remmers van CYP3A*

Gelijktijdige toediening van lumacaftor/ivacaftor met itraconazol, een krachtige CYP3A-remmer, had geen effect op de blootstelling aan lumacaftor, maar verhoogde de blootstelling aan ivacaftor 4,3 maal. Vanwege het inductie-effect van lumacaftor op CYP3A bij *steady-state*, wordt verwacht dat de netto blootstelling aan ivacaftor bij gelijktijdige toediening met een CYP3A-remmer niet hoger is dan die zonder toediening van lumacaftor bij een dosis van 150 mg elke 12 uur, de goedgekeurde dosis ivacaftor voor monotherapie.

Wanneer met CYP3A-remmers wordt gestart bij patiënten die op dat moment lumacaftor/ivacaftor innemen, is er geen dosisaanpassing nodig. Wanneer echter met lumacaftor/ivacaftor wordt gestart bij patiënten die krachtige CYP3A-remmers innemen, moet de dosis worden aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bij gebruik met matige of zwakke CYP3A-remmers wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

##### *Inductoren van CYP3A*

Gelijktijdige toediening van lumacaftor/ivacaftor met rifampicine, een krachtige CYP3A-inductor, had een minimaal effect op de blootstelling aan lumacaftor, maar verlaagde de blootstelling aan ivacaftor (AUC) met 57%. Gelijktijdige toediening van lumacaftor/ivacaftor met krachtige CYP3A-inductoren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bij gebruik met matige of zwakke CYP3A-inductoren wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

#### Andere geneesmiddelen waarop lumacaftor/ivacaftor effect kan hebben

##### *CYP3A-substraten*

Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A. Ivacaftor is een zwakke remmer van CYP3A bij toediening als monotherapie. Het netto effect van behandeling met lumacaftor/ivacaftor is naar verwachting een sterke CYP3A-inductie. Daarom kan gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met CYP3A-substraten de blootstelling aan deze substraten verlagen (zie rubriek 4.4).

##### *P-gp-substraten*

*In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat lumacaftor zowel een remmend als een inducerend effect op P-gp kan hebben. Bovendien heeft een klinisch onderzoek met ivacaftor in monotherapie aangetoond dat ivacaftor een zwakke remmer van P-gp is. Daarom kan gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met P-gp-substraten (bijv. digoxine) de blootstelling aan deze substraten veranderen.

##### *CYP2B6- en CYP2C-substraten*

Interactie met CYP2B6- en CYP2C-substraten is niet *in vivo* onderzocht. *In-vitro*-onderzoeken geven aan dat lumacaftor CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 kan induceren, hoewel *in vitro* ook een remming van CYP2C8 en CYP2C9 is waargenomen. *In-vitro*-onderzoeken geven bovendien aan dat ivacaftor CYP2C9 kan remmen. Daarom kan gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor de blootstelling aan CYP2C8- en CYP2C9-substraten veranderen (d.w.z. ofwel verhogen of verminderen), de blootstelling aan CYP2C19-substraten verminderen en de blootstelling aan CYP2B6-substraten aanzienlijk verminderen.

## Mogelijke interactie van lumacaftor/ivacaftor met transporteiwitten

*In-vitro*-experimenten tonen aan dat lumacaftor een substraat is voor het ‘Breast Cancer Resistance Protein’ (BCRP). Gelijktijdige toediening van Orkambi met geneesmiddelen die BCRP remmen, kan de plasmaconcentratie van lumacaftor verhogen. Lumacaftor remt de organische aniontransporteiwitten (OAT) 1 en 3. Lumacaftor en ivacaftor zijn remmers van BCRP. Gelijktijdige toediening van Orkambi met geneesmiddelen die substraten zijn voor OAT1/3 en BCRP-transport kan de plasmaconcentratie van dergelijke geneesmiddelen verhogen. Lumacaftor en ivacaftor zijn geen remmers van OATP1B1, OATP1B3 en de organische kationtransporteiwitten (OCT) 1 en 2. Ivacaftor is geen remmer van OAT1 en OAT3.

## Vastgestelde en andere mogelijk significante interacties

Tabel 3 toont het vastgestelde of voorspelde effect van lumacaftor/ivacaftor op andere geneesmiddelen of het effect van andere geneesmiddelen op lumacaftor/ivacaftor. De informatie gemeld in Tabel 3 is hoofdzakelijk afkomstig van *in-vitro*-onderzoeken. De aanbevelingen onder “Klinische opmerking” in Tabel 3 zijn gebaseerd op onderzoeken naar interactie, klinische relevantie of voorspelde interacties op basis van eliminatieroutes. De interacties met de meeste klinische relevantie zijn als eerste vermeld.

**Tabel 3: Vastgestelde en andere mogelijk significante interacties - dosisaanbevelingen voor gebruik van lumacaftor/ivacaftor met andere geneesmiddelen**

<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
<b>Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met de meeste klinische relevantie</b>		
<b>Anti-allergica:</b> montelukast	↔ LUM, IVA  ↓ montelukast Vanwege de inductie van CYP3A/2C8/2C9 door LUM	Er wordt geen dosisaanpassing voor montelukast aanbevolen. Bij gelijktijdige toediening met lumacaftor/ivacaftor moet gepaste klinische controle worden uitgevoerd. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan montelukast verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.
fexofenadine	↔ LUM, IVA  ↑ of ↓ fexofenadine Vanwege de mogelijke inductie of remming van P-gp	Er kan een dosisaanpassing van fexofenadine nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan fexofenadine wijzigen.
<b>Antibiotica:</b> claritromycine, telitromycine	↔ LUM ↑ IVA Vanwege de remming van CYP3A door claritromycine, telitromycine	Wanneer met claritromycine of telitromycine wordt gestart bij patiënten die op dat moment lumacaftor/ivacaftor innemen, wordt er geen dosisaanpassing van lumacaftor/ivacaftor aanbevolen.



<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
	<p>↓ claritromycine, telitromycine Vanwege de inductie van CYP3A door LUM</p>	<p>Wanneer met lumacaftor/ivacaftor wordt gestart bij patiënten die op dat moment claritromycine of telitromycine innemen, moet de dosis lumacaftor/ivacaftor worden verlaagd tot één tablet per dag in de eerste week van de behandeling.</p> <p>Voor deze antibiotica moet een alternatief, zoals azitromycine, worden overwogen. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan claritromycine en telitromycine verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.</p>
erytromycine	<p>↔ LUM ↑ IVA Vanwege de remming van CYP3A door erytromycine</p> <p>↓ erytromycine Vanwege de inductie van CYP3A door LUM</p>	<p>Bij gelijktijdige toediening met erytromycine wordt er geen dosisaanpassing van lumacaftor/ivacaftor aanbevolen.</p> <p>Er moet een alternatief voor erytromycine worden overwogen, bijvoorbeeld azitromycine. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan erytromycine verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.</p>
<b>Anticonvulsiva:</b> carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne	<p>↔ LUM ↓ IVA Vanwege de inductie van CYP3A door deze anticonvulsiva</p> <p>↓ carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne Vanwege de inductie van CYP3A door LUM</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met deze anticonvulsiva wordt niet aanbevolen. De blootstelling aan ivacaftor en het anticonvulsivum kan aanzienlijk verlaagd zijn, waardoor de werkzaamheid van beide werkzame stoffen kan afnemen.</p>
<b>Antimycotica:</b> itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	<p>↔ LUM ↑ IVA Vanwege de remming van CYP3A door deze antimycotica</p> <p>↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol</p>	<p>Wanneer met deze antimycotica wordt gestart bij patiënten die op dat moment lumacaftor/ivacaftor innemen, wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen.</p> <p>De dosis lumacaftor/ivacaftor moet verlaagd worden tot één tablet per dag gedurende de eerste week van de behandeling wanneer met lumacaftor/</p>

<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
	<p>Vanwege de inductie van CYP3A door LUM</p> <p>↓ posaconazol</p> <p>Vanwege de inductie van UGT door LUM</p>	<p>ivacaftor wordt gestart bij patiënten die op dat moment deze antimycotica innemen.</p> <p>Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met deze antimycotica wordt niet aanbevolen. Als deze geneesmiddelen noodzakelijk zijn, moeten de patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op de doorbraak van schimmelinfecties. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan deze antimycotica verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.</p>
fluconazol	<p>↔ LUM ↑ IVA</p> <p>Vanwege de remming van CYP3A door fluconazol</p> <p>↓ fluconazol</p> <p>Vanwege het inducerend effect van LUM; fluconazol wordt hoofdzakelijk door renale excretie geklaard als onveranderd geneesmiddel; bij krachtige inductoren is echter een bescheiden vermindering van de blootstelling aan fluconazol waargenomen.</p>	<p>Bij gelijktijdige toediening met fluconazol wordt er geen dosisaanpassing van lumacaftor/ivacaftor aanbevolen.</p> <p>Er is mogelijk een hogere dosis fluconazol nodig om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan fluconazol verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.</p>
<b>Anti-inflammatoire middelen:</b> ibuprofen	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ibuprofen</p> <p>Vanwege de inductie van CYP3A/2C8/2C9 door LUM</p>	<p>Er kan een hogere dosis ibuprofen nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan ibuprofen verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.</p>
<b>Antimycobacteriële middelen:</b> rifabutine, rifampicine*, rifapentine	<p>↔ LUM</p> <p>↓ IVA</p> <p>Vanwege de inductie van CYP3A door</p>	

<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
	antimycobacteriële middelen  ↓ rifabutine Vanwege de inductie van CYP3A door LUM	Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met deze antimycobacteriële middelen wordt niet aanbevolen. De blootstelling aan ivacaftor zal verminderd zijn, waardoor de werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor kan afnemen.  Er kan een hogere dosis rifabutine nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan rifabutine verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.
	↔ rifampicine, rifapentine	
<b>Benzodiazepines:</b> midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA  ↓ midazolam, triazolam Vanwege de inductie van CYP3A door LUM	Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met deze benzodiazepines wordt niet aanbevolen. Lumacaftor/ivacaftor verlaagt de blootstelling aan midazolam en triazolam, waardoor de werkzaamheid ervan afneemt.
<b>Hormonale anticonceptiva:</b> ethinylestradiol, norethisteron en andere progestagenen	↓ ethinylestradiol, norethisteron en andere progestagenen Vanwege de inductie van CYP3A/UGT door LUM	Hormonale anticonceptiva, waaronder orale, injecteerbare, transdermale en implanteerbare anticonceptiva, zijn niet betrouwbaar als effectieve anticonceptiemethode bij gelijktijdige toediening met lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan hormonale anticonceptiva verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.
<b>Immunosuppressiva:</b> ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus (gebruikt na orgaantransplantatie)	↔ LUM, IVA  ↓ ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus Vanwege de inductie van CYP3A door LUM	Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met deze immunosuppressiva wordt niet aanbevolen. Lumacaftor/ivacaftor verlaagt de blootstelling aan deze immunosuppressiva, waardoor de werkzaamheid van deze immunosuppressiva kan afnemen. Het gebruik van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan is niet onderzocht.

<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
<b>Protonpompremmers:</b>		
esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA  ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Vanwege de inductie van CYP3A/2C19 door LUM	Er kan een hogere dosis van deze protonpompremmers nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan deze protonpompremmers verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.
<b>Kruidengeneesmiddelen:</b>		
Sint-janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↔ LUM ↓ IVA Vanwege de inductie van CYP3A door sint-janskruid	Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met sint-janskruid wordt niet aanbevolen. De blootstelling aan ivacaftor wordt verminderd, waardoor de werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor kan afnemen.
<b>Andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met klinische relevantie</b>		
<b>Antiarritmica:</b>		
digoxine	↔ LUM, IVA  ↑ of ↓ digoxine Vanwege de mogelijke inductie of remming van P-gp	De serumspiegel van digoxine dient gecontroleerd te worden en de dosis dient te worden getitreerd om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan digoxine wijzigen.
<b>Anticoagulantia:</b>		
dabigatran	↔ LUM, IVA  ↑ of ↓ dabigatran Vanwege de mogelijke inductie of remming van P-gp	Bij gelijktijdige toediening met lumacaftor/ivacaftor moet gepaste klinische controle worden uitgevoerd. Er kan een dosisaanpassing van dabigatran nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan dabigatran wijzigen.
warfarine	↔ LUM, IVA  ↑ of ↓ warfarine Vanwege de mogelijke inductie of remming van CYP2C9 door LUM	Wanneer warfarine samen met lumacaftor/ivacaftor moet worden toegediend, moet de <i>international normalised ratio</i> (INR) worden gecontroleerd. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan warfarine wijzigen.

<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
<b>Antidepressiva:</b> citalopram, escitalopram, sertraline	↔ LUM, IVA  ↓ citalopram, escitalopram, sertraline Vanwege de inductie van CYP3A/2C19 door LUM	Er kan een hogere dosis van deze antidepressiva nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan deze antidepressiva verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.
bupropion	↔ LUM, IVA  ↓ bupropion Vanwege de inductie van CYP2B6 door LUM	Er kan een hogere dosis bupropion nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan bupropion verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.
<b>Systemische corticosteroïden:</b> methylprednisolon, prednison	↔ LUM, IVA  ↓ methylprednisolon, prednison Vanwege de inductie van CYP3A door LUM	Er kan een hogere dosis van deze systemische corticosteroïden nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan methylprednisolon en prednison verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.
<b>H2-blokkers:</b> ranitidine	↔ LUM, IVA  ↑ of ↓ ranitidine Vanwege de mogelijke inductie of remming van P-gp	Er kan een dosisaanpassing van ranitidine nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan ranitidine wijzigen.
<b>Oraal diabeticum:</b> repaglinide	↔ LUM, IVA  ↓ repaglinide Vanwege de inductie van CYP3A/2C8 door LUM	Er kan een hogere dosis repaglinide nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan repaglinide verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.

Annotatie: ↑ = verhoging, ↓ = verlaging, ↔ = geen verandering; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

\* Op basis van klinisch onderzoek naar interacties. Alle andere interacties die worden vermeld, zijn op basis van voorspellingen.

#### *Vals-positieve resultaten bij urineonderzoeken op THC*

Er zijn meldingen geweest van vals-positieve resultaten bij urineonderzoeken op tetrahydrocannabinol (THC) bij patiënten die Orkambi kregen. Er moet een alternatieve bevestigingsmethode worden overwogen om de resultaten te verifiëren.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van lumacaftor/ivacaftor bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek met lumacaftor en ivacaftor duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft ontwikkelings- en reproductietoxiciteit, terwijl met ivacaftor alleen effecten werden opgemerkt bij maternaal toxische doses (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van lumacaftor/ivacaftor te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de moeder behandeling met lumacaftor/ivacaftor noodzakelijk maakt.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of lumacaftor en/of ivacaftor en de metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat zowel lumacaftor als ivacaftor in de melk van zogende vrouwelijke ratten worden uitgescheiden. Daarom kunnen risico's voor het zogende kind niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met lumacaftor/ivacaftor moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens van mensen beschikbaar over de effecten van lumacaftor en/of ivacaftor op de vruchtbaarheid. Lumacaftor had geen effecten op vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen bij mannelijke en vrouwelijke ratten. Ivacaftor verlaagde de vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ivacaftor, een van de werkzame stoffen in Orkambi, heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ivacaftor kan duizeligheid veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Patiënten die last hebben van duizeligheid terwijl zij Orkambi innemen, moeten het advies krijgen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de symptomen verdwenen zijn.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen in klinische fase 3-onderzoeken waren dyspneu (14,0% t.o.v. 7,8% met placebo), diarree (11,0% t.o.v. 8,4% met placebo) en nausea (10,2% t.o.v. 7,6% met placebo).

Ernstige bijwerkingen waren onder meer hepatobiliaire voorvallen, bijv. verhogingen in transaminasen, cholestatische hepatitis en hepatische encefalopathie.

## Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In Tabel 4 worden de bijwerkingen weergegeven die werden waargenomen in de placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken van 24 weken (onderzoek 1 en 2) bij patiënten van 12 jaar en ouder en in een placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar (onderzoek 7) die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. Deze bijwerkingen staan vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De bijwerkingen die zijn waargenomen met ivacaftor alleen, worden ook gegeven in Tabel 4. De bijwerkingen worden gerangschikt volgens de frequentieclassificatie van MedDRA: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 4: Bijwerkingen bij met lumacaftor/ivacaftor behandelde patiënten en bij patiënten behandeld met ivacaftor alleen**

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	zeer vaak	Nasofaryngitis*
	vaak	Bovensteluchtweginfectie, rhinitis
Bloedvataandoeningen	soms	Hypertensie
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid*
	soms	Hepatische encefalopathie†
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vaak	Oorpijn*, oorongemak*, tinnitus*, trommelvlieshyperemie*, vestibulaire aandoening*
	soms	Oorcongestie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	zeer vaak	Neusverstopping, dyspneu, productieve hoest, sputum toegenomen
	vaak	Afwijkende ademhaling, orofaryngeale pijn, bijholteverstopping*, rinorroe, farynx-erytheem*, bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer vaak	Abdominale pijn*, bovenbuikpijn, diarree, nausea
	vaak	Flatulentie, braken
Lever- en galaandoeningen	vaak	Transaminaseverhogingen
	soms	Cholestatische hepatitis‡
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	Rash
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	vaak	Onregelmatige menstruatie, dysmenorroe, metrorragie, borstgezwel*
	soms	Menorragie, amenorroe, polymenorroe, borstontsteking*, gynaecomastie*, tepelaandoening*, tepelpijn*, oligomenorroe
Onderzoeken	zeer vaak	Bacteriën in sputum*
	vaak	Bloed creatinefosfokinase verhoogd
	soms	Bloeddruk verhoogd

\*Bijwerkingen en frequenties waargenomen bij patiënten in klinische onderzoeken met ivacaftor in monotherapie.

† 1 patiënt op de 738

‡ 2 patiënten op de 738

De veiligheidsgegevens afkomstig van 1.029 patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen en die aanvullend gedurende maximaal 96 weken met lumacaftor/ivacaftor behandeld werden in het vervolgonderzoek naar veiligheid en werkzaamheid op lange termijn (onderzoek 3), waren vergelijkbaar met de gegevens afkomstig van de placebogecontroleerde onderzoeken van 24 weken (zie rubriek 5.1).

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Hepatobiliaire bijwerkingen*

Tijdens onderzoek 1 en 2 was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT)  $> 8$ ,  $> 5$  en  $> 3 \times \text{ULN}$  respectievelijk 0,8%, 2,0% en 5,2% bij patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen en 0,5%, 1,9%, en 5,1% bij patiënten die placebo kregen. De incidentie van transaminase-gerelateerde bijwerkingen was 5,1% bij patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen en 4,6% bij degenen die placebo kregen. Zeven patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen, hadden ernstige lever-gerelateerde bijwerkingen met verhoogde transaminasen, waaronder 3 patiënten met een gelijktijdige verhoging van het totale bilirubine. Na stopzetting van lumacaftor/ivacaftor daalden de resultaten van de leverfunctietesten tot de uitgangswaarde of verbeterden ze aanzienlijk bij alle patiënten (zie rubriek 4.4).

Bij een van de 7 patiënten met vooraf bestaande cirrose en/of portale hypertensie die lumacaftor/ivacaftor kregen in de placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken werd een verslechtering van de leverfunctie waargenomen met verhoogde ALAT, ASAT, bilirubine en leverencefalopathie. Deze bijwerking trad binnen 5 dagen na aanvang van de behandeling op en verdween weer na stopzetting van lumacaftor/ivacaftor (zie rubriek 4.4).

Postmarketinggevallen van decompensatie van de leverfunctie, waaronder leverfalen met de dood als gevolg, zijn gemeld bij CF-patiënten met vooraf bestaande cirrose met portale hypertensie die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld (zie rubriek 4.4).

### *Respiratoire bijwerkingen*

Tijdens onderzoek 1 en 2 was de incidentie van respiratoire bijwerkingen (bijv. borstongemak, dyspneu, bronchospasme en afwijkende ademhaling) 26,3% bij patiënten die met lumacaftor/ivacaftor behandeld werden en 17,0% bij degenen die placebo kregen. Deze bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten met een lagere FEV<sub>1</sub> vóór de behandeling. Ongeveer drie kwart van de bijwerkingen ontstond in de eerste behandelingsweek en bij de meeste patiënten verdwenen deze bijwerkingen zonder dat de toediening onderbroken werd. De meeste bijwerkingen waren van lichte of matige ernst, waren niet-levensbedreigend en leidden niet tot stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Tijdens een 24 weken durend, *open-label*, klinisch fase 3b-onderzoek (onderzoek 5) bij 46 patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met gevorderde longziekte (ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$ ) [gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> in de uitgangssituatie 29,1 (bereik: 18,3 tot 42,0)] was de incidentie van respiratoire bijwerkingen 65,2%. In de subgroep van 28 patiënten die startten met de volledige dosis lumacaftor/ivacaftor (2 tabletten elke 12 uur) was de incidentie 71,4%, en bij de 18 patiënten die startten met een verlaagde dosis lumacaftor/ivacaftor (1 tablet elke 12 uur gedurende maximaal 2 weken en vervolgens verhoogd tot de volledige dosis) was de incidentie 55,6%. Van de patiënten die startten met de volledige dosis lumacaftor/ivacaftor had één patiënt een ernstige respiratoire bijwerking, werd vervolgens bij drie patiënten de dosis verlaagd en stopten drie patiënten met de behandeling. Er werden geen ernstige respiratoire bijwerkingen, dosisverlagingen of stopzettingen van de behandeling waargenomen bij patiënten die startten met de halve dosis (zie rubriek 4.4).

### *Menstruatiestoornissen*

Tijdens onderzoek 1 en 2 was de incidentie van gecombineerde menstruatiestoornissen (amenorroe, dysmenorroe, menorrhagie, onregelmatige menstruatie, metrorragie, oligomenorroe en polymenorroe) 9,9% bij vrouwelijke patiënten die met lumacaftor/ivacaftor behandeld werden en 1,7% bij vrouwen die placebo kregen. Deze menstruatiestoornissen kwamen vaker voor in de subgroep van vrouwelijke patiënten die hormonale anticonceptiva gebruikten (25,0%) dan bij patiënten die geen hormonale anticonceptiva gebruikten (3,5%) (zie rubriek 4.5). De meeste van deze reacties waren van lichte of matige ernst en waren niet-levensbedreigend. Bij patiënten die met lumacaftor/ivacaftor behandeld werden, verdween ongeveer twee derde van deze reacties weer en de mediane duur ervan was 10 dagen.

### *Verhoogde bloeddruk*

Tijdens onderzoek 1 en 2 werden bijwerkingen die verband hielden met een verhoogde bloeddruk



(bijv. hypertensie, bloeddruk verhoogd) gemeld bij 0,9% (7/738) van de patiënten die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld en bij geen enkele patiënt die met placebo werd behandeld.

Bij de patiënten die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld (gemiddelde bloeddruk in de uitgangssituatie: systolisch 114 mmHg en diastolisch 69 mmHg) bedroeg de maximale verhoging in gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk ten opzichte van de uitgangssituatie respectievelijk 3,1 mmHg en 1,8 mmHg. Bij de patiënten die placebo kregen (gemiddelde bloeddruk in de uitgangssituatie: systolisch 114 mmHg en diastolisch 69 mmHg) bedroeg de maximale verhoging in gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk ten opzichte van de uitgangssituatie respectievelijk 0,9 mmHg en 0,9 mmHg.

Het percentage patiënten met een systolische bloeddrukwaarde > 140 mmHg of een diastolische bloeddruk > 90 mmHg op ten minste twee tijdstippen bedroeg respectievelijk 3,4% en 1,5% bij de patiënten die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld, ten opzichte van 1,6% en 0,5% bij de patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.4).

### Pediatrische patiënten

Er werden veiligheidsgegevens beoordeeld bij 60 patiënten van 2 tot en met 5 jaar (onderzoek 8), bij 161 patiënten van 6 tot en met 11 jaar (onderzoek 6 en 7) en bij 194 patiënten van 12 tot en met 17 jaar met CF die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie en die lumacaftor/ivacaftor kregen in klinische onderzoeken. Patiënten van 12 tot en met 17 jaar werden opgenomen in onderzoek 1 en 2. Het veiligheidsprofiel voor deze pediatrische patiënten komt over het algemeen overeen met dat voor volwassen patiënten.

Gegevens over de veiligheid op lange termijn afkomstig van een 96 weken durend vervolgonderzoek bij 57 patiënten van 2 jaar en ouder die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen kwamen in het algemeen overeen met het 24 weken durende hoofdonderzoek bij patiënten van 2 tot en met 5 jaar (onderzoek 8) en de veiligheidsgegevens bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar.

Gegevens over de veiligheid op lange termijn afkomstig van een 96 weken durend vervolgonderzoek bij 239 patiënten van 6 jaar en ouder die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen (onderzoek 9) kwamen in het algemeen overeen met de 24 weken durende hoofdonderzoeken bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar (onderzoek 6 en onderzoek 7).

Aanvullende bijwerkingen uit onderzoek 6 zijn opgenomen in Tabel 4.

### *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen voor patiënten van 6 tot en met 11 jaar*

#### Hepatobiliaire bijwerkingen

Tijdens het 24 weken durende, *open-label*, klinische fase 3-onderzoek bij 58 patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar (onderzoek 6) was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 x ULN respectievelijk 5,3%, 8,8% en 19,3%. Geen enkele patiënt had totale bilirubinewaarden > 2 x ULN. Bij alle patiënten met transaminaseverhogingen werd de toediening van lumacaftor/ivacaftor gehandhaafd of na onderbreking met succes hervat, behalve bij 1 patiënt die definitief met de behandeling stopte.

Tijdens het 24 weken durende, placebogecontroleerde, klinische fase 3-onderzoek bij 204 patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar (onderzoek 7) was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 x ULN respectievelijk 1,0%, 4,9% en 12,6% bij de patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen en 2,0%, 3,0% en 7,9% bij de patiënten die placebo kregen. Geen enkele patiënt had totale bilirubinewaarden > 2 x ULN. Twee patiënten in de groep die lumacaftor/ivacaftor kreeg en twee patiënten in de placebogroep stopten definitief met de behandeling vanwege transaminaseverhogingen.

#### Respiratoire bijwerkingen

Tijdens het 24 weken durende, *open-label*, klinische fase 3-onderzoek (onderzoek 6) bij 58 patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar (gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> in de uitgangssituatie was 91,4) was de incidentie van respiratoire bijwerkingen 6,9% (4/58).

Tijdens het 24 weken durende, placebogecontroleerde, klinische fase 3-onderzoek (onderzoek 7) bij patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar (gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> in de uitgangssituatie was 89,8) was de incidentie van respiratoire bijwerkingen 18,4% bij patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen en 12,9% bij patiënten die placebo kregen. Tijdens seriële spirometriebeoordelingen na toediening werd bij het begin van de behandeling een daling in ppFEV<sub>1</sub> waargenomen. De absolute verandering van vóór toediening tot 4 tot 6 uur na toediening was -7,7 op dag 1 en -1,3 op dag 15 bij patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen. De daling na toediening was verdwenen in week 16.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor overdosering met lumacaftor/ivacaftor. De behandeling van een overdosering bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt.

Bijwerkingen die met een verhoogde incidentie van  $\geq 5\%$  optraden in de suprathérapeutische doseringsperiode ten opzichte van de therapeutische doseringsperiode waren hoofdpijn, gegeneraliseerde rash en verhoogde transaminase.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige respiratoire middelen; ATC-code: R07AX30

#### Werkingsmechanisme

Het CFTR-eiwit is een chloridekanaal dat aanwezig is op het oppervlak van epitheelcellen in meerdere organen. De *F508del*-mutatie beïnvloedt het CFTR-eiwit op meerdere manieren, voornamelijk door een defect te veroorzaken in cellulaire verwerking en cellulair transport waardoor de hoeveelheid CFTR op het celoppervlak afneemt. De geringe hoeveelheid *F508del*-CFTR die het celoppervlak bereikt, heeft weinig open kanalen (lage *channel-open probability*) (defecte 'channel-gating'). Lumacaftor is een CFTR-corrector die rechtstreeks inwerkt op het *F508del*-CFTR om de cellulaire verwerking en het cellulaire transport ervan te verbeteren, waardoor de hoeveelheid functioneel CFTR op het celoppervlak toeneemt. Ivacaftor versterkt de werking van CFTR en zorgt voor een toename in het chloridetransport door het aantal open kanalen (of 'gating') van het CFTR-eiwit aan het celoppervlak te vergroten. Het gecombineerde effect van lumacaftor en ivacaftor zorgt voor een toename van de hoeveelheid en werking van het *F508del*-CFTR op het celoppervlak, wat tot een toename in het transport van chloride-ionen leidt. De precieze mechanismen waarmee lumacaftor de cellulaire verwerking en het cellulaire transport van *F508del*-CFTR verbetert en ivacaftor het *F508del*-CFTR versterkt, zijn niet bekend.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Effecten op zweetchloride*

In een dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase 2-onderzoek bij patiënten met CF van 18 jaar en ouder werden de veranderingen in zweetchloride als gevolg van lumacaftor alleen of in combinatie met ivacaftor onderzocht. In dit onderzoek kregen 10 patiënten (homozygoot voor de *F508del*-CFTR-mutatie) gedurende 28 dagen alleen lumacaftor in een dosis van 400 mg elke 12 uur,

waarna gedurende nog eens 28 dagen ivacaftor werd toegevoegd in een dosis van 250 mg elke 12 uur, terwijl 25 patiënten (homozygoot of heterozygoot voor *F508del*) placebo kregen. Het behandelingsverschil tussen lumacaftor alleen, in een dosis van 400 mg elke 12 uur, en placebo werd beoordeeld op basis van de gemiddelde verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot dag 28 en was statistisch significant bij -8,2 mmol/l (95%-BI: -14, -2). Het behandelingsverschil tussen de combinatie 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur en placebo werd beoordeeld op basis van de gemiddelde verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot dag 56 en was statistisch significant bij -11 mmol/l (95%-BI: -18, -4).

In onderzoek 7 (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid) was bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar die homozygoot waren voor de *F508del-CFTR*-mutatie, het behandelingsverschil (kleinste kwadratengemiddelde) in zweetchloride voor de absolute verandering in week 24 vergeleken met placebo -24,9 mmol/l (nominale  $P < 0,0001$ ). Het behandelingsverschil (kleinste kwadratengemiddelde) in zweetchloride voor de gemiddelde absolute verandering op dag 15 en in week 4 vergeleken met placebo was -20,8 mmol/l (95%-BI: -23,4; -18,2; nominale  $P < 0,0001$ ).

#### *Veranderingen in FEV<sub>1</sub>*

Veranderingen in ppFEV<sub>1</sub> als gevolg van lumacaftor alleen of in combinatie met ivacaftor werden ook onderzocht in het dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2-onderzoek bij patiënten met CF van 18 jaar en ouder. Het behandelingsverschil tussen 400 mg lumacaftor alleen elke 12 uur en placebo beoordeeld als gemiddelde absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> bedroeg -4,6 procentpunten (95%-BI: -9,6; 0,4) vanaf de uitgangssituatie tot dag 28; 4,2 procentpunten (95%-BI: -1,3; 9,7) vanaf de uitgangssituatie tot dag 56 en 7,7 procentpunten (95%-BI: 2,6; 12,8; statistisch significant) vanaf dag 28 tot dag 56 (na toevoeging van ivacaftor aan lumacaftor in monotherapie).

#### *Verlaging van de hartfrequentie*

Tijdens de 24 weken durende, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken werd op dag 1 en dag 15 ongeveer 4 tot 6 uur na toediening een maximale verlaging van de gemiddelde hartfrequentie van 6 slagen/minuut ten opzichte van de uitgangssituatie waargenomen. In deze onderzoeken werd de hartfrequentie na dag 15 niet gecontroleerd in de periode na toediening. Bij patiënten die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld, varieerde de verandering in gemiddelde hartfrequentie voorafgaand aan toediening vanaf week 4 tussen 1 en 2 slagen/minuut onder de uitgangswaarde. Het percentage patiënten met een hartfrequentie < 50 slagen/minuut tijdens de behandeling bedroeg 11% bij patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen en 4,9% bij patiënten die placebo kregen.

#### *Elektrofysiologie van het hart*

In een grondig, klinisch onderzoek met betrekking tot de QT-tijd werden er geen betekenisvolle veranderingen in de QTc-tijd of bloeddruk waargenomen met 600 mg lumacaftor eenmaal daags/250 mg ivacaftor elke 12 uur en 1.000 mg lumacaftor eenmaal daags/450 mg ivacaftor elke 12 uur.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Onderzoeken bij patiënten met CF in de leeftijd van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen*

De werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met CF die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen werd onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met 1.108 klinisch stabiele CF-patiënten van wie 737 patiënten gerandomiseerd werden naar en behandeld met lumacaftor/ivacaftor. In beide onderzoeken werden de patiënten in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar 600 mg lumacaftor eenmaal daags/250 mg ivacaftor elke 12 uur, 400 mg lumacaftor elke 12 uur/250 mg ivacaftor elke 12 uur of placebo. Gedurende 24 weken namen de patiënten het onderzoeksgeneesmiddel in met vetbevattend voedsel naast hun voorgeschreven CF-behandeling (bijv. bronchodilatantia, inhalatieantibiotica, dornase alfa en hypertone zoutoplossing). De patiënten in deze onderzoeken kwamen in aanmerking voor deelname aan een geblindeerd vervolgonderzoek.

In onderzoek 1 werden 549 patiënten met CF van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 25,1 jaar) onderzocht die bij de screening een procent voorspelde FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) tussen 40-90 (gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> 60,7 in de uitgangssituatie [bereik: 31,1 tot 94,0]) hadden. In onderzoek 2 werden 559 patiënten van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 25,0 jaar) onderzocht die bij de screening een ppFEV<sub>1</sub> tussen 40-90 (gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> 60,5 in de uitgangssituatie [bereik: 31,3 tot 99,8]) hadden. Patiënten met een voorgeschiedenis van kolonisatie met organismen zoals *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* of *Mycobacterium abscessus*, of met 3 of meer abnormale leverfunctietesten (ALAT, ASAT, AF, GGT  $\geq$  3 maal de ULN of totale bilirubine  $\geq$  2 maal de ULN) werden uitgesloten.

In beide onderzoeken was het primaire eindpunt voor de werkzaamheid de absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot week 24. Andere variabelen voor de werkzaamheid waren de relatieve verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie, de absolute verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie, de absolute verandering in respiratoir domein van de CFQ-R vanaf de uitgangssituatie, het percentage patiënten dat  $\geq$  5% relatieve verandering in ppFEV<sub>1</sub> bereikte vanaf de uitgangssituatie tot week 24 en het aantal pulmonale exacerbaties (waaronder die waarvoor hospitalisatie of intraveneuze antibioticatherapie noodzakelijk is) tot en met week 24.

In beide onderzoeken leidde de behandeling met lumacaftor/ivacaftor tot een statistisch significante verbetering in ppFEV<sub>1</sub> (Tabel 5). De gemiddelde verbetering in ppFEV<sub>1</sub> trad snel op (dag 15) en bleef gedurende de behandelingsperiode van 24 weken behouden. Op dag 15 was het behandelingsverschil tussen 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie 2,51 procentpunten in de samengevoegde onderzoeken 1 en 2 ( $P < 0,0001$ ). De verbeteringen in ppFEV<sub>1</sub> werden waargenomen ongeacht leeftijd, ziekte-intensiteit, geslacht en geografisch gebied. Aan de fase 3-onderzoeken met lumacaftor/ivacaftor namen 81 patiënten deel met een ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$  in de uitgangssituatie. Het behandelingsverschil in deze subgroep was vergelijkbaar met het verschil dat werd waargenomen bij patiënten met een ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40$ . In de samengevoegde onderzoeken 1 en 2 was het behandelingsverschil tussen 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot week 24 3,39 procentpunten ( $P = 0,0382$ ) voor patiënten met een ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$  en 2,47 procentpunten ( $P < 0,0001$ ) voor patiënten met een ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40$ .

**Tabel 5: Samenvatting van de primaire en belangrijkste secundaire uitkomsten in onderzoek 1 en onderzoek 2\***

		Onderzoek 1		Onderzoek 2		Samengevoegd (onderzoek 1 en onderzoek 2)	
		Placebo (n=184)	400 mg LUM elke 12 uur/250 mg IVA elke 12 uur (n=182)	Placebo (n=187)	400 mg LUM elke 12 uur/250 mg IVA elke 12 uur (n=187)	Placebo (n=371)	400 mg LUM elke 12 uur/250 mg IVA elke 12 uur (n=369)
<b>Absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> in week 24 (procentpunten)</b>	Behandelings- verschil	–	2,41 ( $P = 0,0003$ ) <sup>†</sup>	–	2,65 ( $P = 0,0011$ ) <sup>†</sup>	–	2,55 ( $P < 0,0001$ )
	Verandering binnen de groep	-0,73 ( $P = 0,2168$ )	1,68 ( $P = 0,0051$ )	-0,02 ( $P = 0,9730$ )	2,63 ( $P < 0,0001$ )	-0,39 ( $P < 0,3494$ )	2,16 ( $P < 0,0001$ )
<b>Relatieve verandering in ppFEV<sub>1</sub> in week 24 (%)</b>	Behandelings- verschil	–	4,15 ( $P = 0,0028$ ) <sup>†</sup>	–	4,69 ( $P = 0,0009$ ) <sup>†</sup>	–	4,4 ( $P < 0,0001$ )
	Verandering binnen de groep	-0,85 ( $P = 0,3934$ )	3,3 ( $P = 0,0011$ )	0,16 ( $P = 0,8793$ )	4,85 ( $P < 0,0001$ )	-0,34 ( $P = 0,6375$ )	4,1 ( $P < 0,0001$ )
<b>Absolute verandering in BMI in week 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Behandelings- verschil	–	0,13 ( $P = 0,1938$ )	–	0,36 ( $P < 0,0001$ ) <sup>†</sup>	–	0,24 ( $P = 0,0004$ )
	Verandering binnen de groep	0,19 ( $P = 0,0065$ )	0,32 ( $P < 0,0001$ )	0,07 ( $P = 0,2892$ )	0,43 ( $P < 0,0001$ )	0,13 ( $P = 0,0066$ )	0,37 ( $P < 0,0001$ )
<b>Absolute verandering in de</b>	Behandelings- verschil	–	1,5 ( $P = 0,3569$ )	–	2,9 ( $P = 0,0736$ )	–	2,2 ( $P = 0,0512$ )

		Onderzoek 1		Onderzoek 2		Samengevoegd (onderzoek 1 en onderzoek 2)	
score voor respiratoir domein van de CFQ-R in week 24 (punten)	Verandering binnen de groep	Placebo (n=184)	400 mg LUM elke 12 uur/250 mg IVA elke 12 uur (n=182)	Placebo (n=187)	400 mg LUM elke 12 uur/250 mg IVA elke 12 uur (n=187)	Placebo (n=371)	400 mg LUM elke 12 uur/250 mg IVA elke 12 uur (n=369)
		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)
Percentage patiënten met ≥ 5% relatieve verandering in ppFEV <sub>1</sub> in week 24	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Oddsratio	–	1,43 (P = 0,1208)	–	1,90 (P = 0,0032)	–	1,66 (P = 0,0013)
Aantal pulmonale exacerbaties t/m week 24	aantal voorvallen (percentage voor 48 weken)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Relatief percentage	–	0,66 (P = 0,0169)	–	0,57 (P = 0,0002)	–	0,61 (P < 0,0001)

\*In elk onderzoek werd binnen elke actieve behandelingsgroep een hiërarchische testprocedure uitgevoerd voor de primaire en secundaire eindpunten ten opzichte van placebo. Voor statistische significantie was bij elke stap  $P \leq 0,0250$  vereist en moesten alle voorgaande testen eveneens dit significantieniveau hebben bereikt.

†Toont statistische significantie die bevestigd werd in de hiërarchische testprocedure.

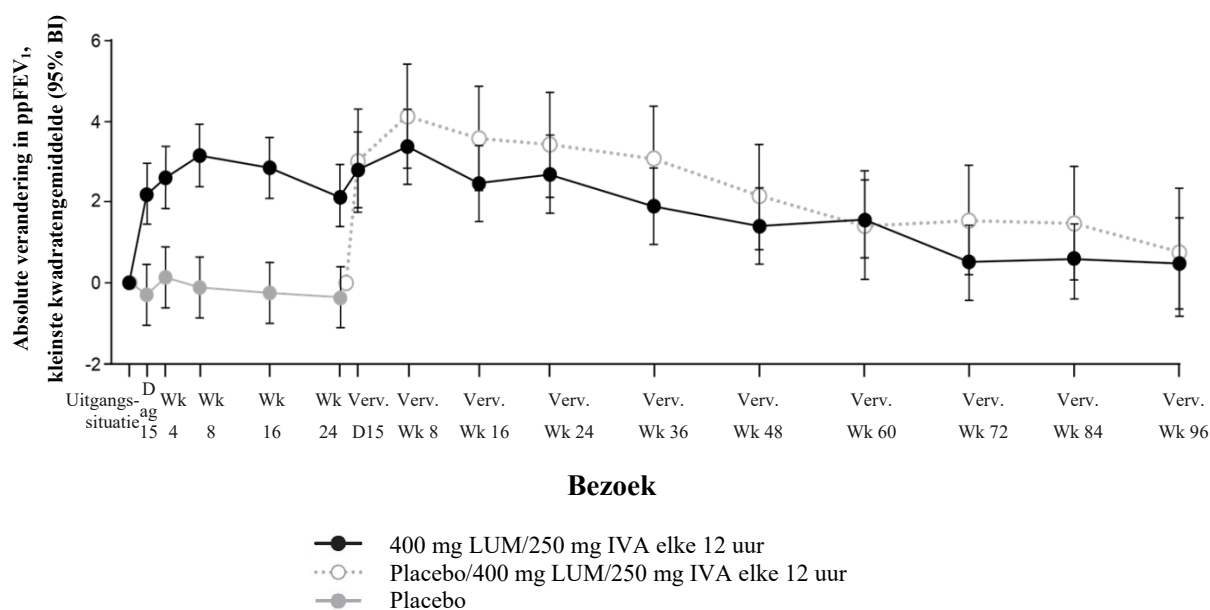
In week 24 was het percentage patiënten bij wie geen pulmonale exacerbatie optrad significant hoger bij patiënten die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld ten opzichte van placebo. In de samengevoegde analyse was het relatieve percentage van exacerbaties tot en met week 24 bij proefpersonen die met lumacaftor/ivacaftor (400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur; n=369) werden behandeld 0,61 ( $P < 0,0001$ ), wat een daling van 39% betekent in vergelijking met placebo. Het percentage voorvallen per jaar, herleid tot 48 weken, bedroeg 0,70 in de groep die lumacaftor/ivacaftor kreeg en 1,14 in de placebogroep. De behandeling met lumacaftor/ivacaftor verminderde het risico op exacerbaties waarvoor hospitalisatie vereist is met 61% aanzienlijk ten opzichte van placebo (relatief percentage = 0,39;  $P < 0,0001$ ; percentage voorvallen in 48 weken 0,17 voor lumacaftor/ivacaftor en 0,45 voor placebo) en verminderde het aantal exacerbaties waarvoor behandeling met intraveneuze antibiotica vereist is met 56% (relatief percentage = 0,44;  $P < 0,0001$ ; percentage voorvallen in 48 weken 0,25 voor lumacaftor/ivacaftor en 0,58 voor placebo). Deze resultaten werden niet als statistisch significant beschouwd in het kader van de testhiërarchie voor de afzonderlijke onderzoeken.

#### *Vervolgonderzoek naar veiligheid en werkzaamheid op lange termijn*

Onderzoek 3 was een multicentrisch, fase 3-vervolgonderzoek met parallelle groepen met CF-patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder die aan onderzoek 1 of onderzoek 2 hadden deelgenomen. Dit vervolgonderzoek was ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met lumacaftor/ivacaftor te beoordelen. Van de 1.108 patiënten die in onderzoek 1 of onderzoek 2 een behandeling hadden gekregen, werden er 1.029 (93%) in onderzoek 3 opgenomen en kregen daarin een actieve behandeling (600 mg lumacaftor eenmaal daags/250 mg ivacaftor elke 12 uur of 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur) gedurende maximaal nog eens 96 weken (d.w.z. maximaal 120 weken in totaal). In de primaire werkzaamheidsanalyse van dit vervolgonderzoek werden gegevens tot week 72 van onderzoek 3 opgenomen, met een gevoeligheidsanalyse waarin gegevens tot week 96 van onderzoek 3 werden opgenomen.

Patiënten die in onderzoek 1 of onderzoek 2 met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld, toonden een effect dat werd behouden ten opzichte van de uitgangswaarde na een aanvullende behandelingsperiode van 96 weken in onderzoek 3. Voor patiënten die waren overgeschakeld van placebo naar actieve behandeling werden veranderingen gezien die vergelijkbaar zijn met de veranderingen die werden waargenomen bij patiënten die in onderzoek 1 of onderzoek 2 met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld (zie Tabel 5). De resultaten van onderzoek 3 worden weergegeven in Figuur 1 en Tabel 6.

**Figuur 1. Absolute verandering in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie bij elk bezoek<sup>†</sup>**



<sup>†</sup> Afkomstig van onderzoek 1, 2 en 3.

**Tabel 6: Effect van lumacaftor/ivacaftor op lange termijn in onderzoek 3\***

Uitgangssituatie en eindpunt	Placebo overgeschakeld naar 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur (n=176)**			400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur (n=369) <sup>†</sup>		
	Gemiddelde (SD)	Kleinste kwadraten- gemiddelde (95% BI)	P-waarde	Gemiddelde (SD)	Kleinste kwadraten- gemiddelde (95% BI)	P-waarde
<b>ppFEV<sub>1</sub> in de uitgangssituatie<sup>‡</sup></b>	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
<b>Absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie (procentpunten)</b>						
Vervolgonderzoek week 72		(n=134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n=273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Vervolgonderzoek week 96		(n=75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n=147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
<b>Relatieve verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie (%)</b>						
Vervolgonderzoek week 72		(n=134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n=273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Vervolgonderzoek week 96		(n=75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n=147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
<b>BMI in de uitgangssituatie (kg/m<sup>2</sup>)<sup>‡</sup></b>	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		

Uitgangssituatie en eindpunt	Placebo overgeschakeld naar 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur (n=176)**			400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur (n=369)†		
	Gemiddelde (SD)	Kleinste kwadraten- gemiddelde (95% BI)	P-waarde	Gemiddelde (SD)	Kleinste kwadraten- gemiddelde (95% BI)	P-waarde
<b>Absolute verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Vervolgonderzoek week 72		(n=145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n=289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Vervolgonderzoek week 96		(n=80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n=155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
<b>Score voor respiratoir domein van de CFQ-R in de uitgangssituatie (punten)‡</b>	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
<b>Absolute verandering in score voor respiratoir domein van de CFQ-R (punten)</b>						
Vervolgonderzoek week 72		(n=135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n=269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Vervolgonderzoek week 96		(n=81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n=165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018
<b>Aantal pulmonale exacerbaties (voorvallen) ** † ***</b>						
Aantal voorvallen per patiëntjaar (95% BI) (percentage per 48 weken)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Aantal voorvallen waarvoor hospitalisatie vereist is per patiëntjaar (95% BI) (percentage per 48 weken)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Aantal voorvallen waarvoor intraveneuze antibiotica vereist is per patiëntjaar (95% BI) (percentage per 48 weken)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

\* In totaal voltooide 82% (421 van de 516 patiënten die in aanmerking kwamen) 72 weken van dit onderzoek; 42% voltooide 96 weken. De meeste patiënten verlieten het onderzoek om andere redenen dan veiligheid.

\*\* Voor patiënten die uit onderzoek 1 en 2 kwamen (placebo naar lumacaftor/ivacaftorgroep) bedroeg de totale blootstelling maximaal 96 weken. De presentatie van de doseringsgroep met 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur, komt overeen met de aanbevolen dosering.

\*\*\* Het percentage voorvallen per patiëntjaar werd herleid tot 48 weken.

† Voor patiënten die uit onderzoek 1 en 2 kwamen (lumacaftor/ivacaftor naar lumacaftor/ivacaftorgroep) bedroeg de totale blootstelling maximaal 120 weken. De presentatie van de doseringsgroep met 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur komt overeen met de aanbevolen dosering.

‡ De uitgangssituatie voor de groep die van placebo overschakelde naar 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur was de uitgangssituatie voor onderzoek 3. De uitgangssituatie voor de groep met 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur was de uitgangssituatie voor onderzoek 1 en 2.

#### *Onderzoek bij CF-patiënten die heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen*

Onderzoek 4 was een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek met 125 CF-patiënten van 18 jaar en ouder met een ppFEV<sub>1</sub> van 40-90 die de F508del-mutatie op één allel hebben en die een tweede allel hebben met een mutatie die naar verwachting tot een gebrek aan CFTR-productie leidt of een CFTR dat *in vitro* niet op ivacaftor reageert.

De patiënten kregen ofwel lumacaftor/ivacaftor (n=62) ofwel placebo (n=63) naast hun voorgeschreven CF-behandeling. Het primaire eindpunt was de verbetering in longfunctie bepaald op basis van de gemiddelde absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot dag 56. Vergeleken met placebo, leidde de behandeling met lumacaftor/ivacaftor bij CF-patiënten die heterozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen noch tot een significante verbetering in ppFEV<sub>1</sub> (behandelingsverschil 0,60 [P = 0,5978]) noch tot een betekenisvolle verbetering in BMI of gewicht (zie rubriek 4.4).

*Onderzoeken bij patiënten met CF in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen*

Onderzoek 7 was een 24 weken durend, placebogecontroleerd, klinisch fase 3-onderzoek bij 204 patiënten met CF in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar (gemiddelde leeftijd 8,8 jaar). In onderzoek 7 werden proefpersonen onderzocht met een longklaringsindex (LCI<sub>2,5</sub>) ≥ 7,5 bij het initiële screeningsbezoek (gemiddelde LCI<sub>2,5</sub> 10,28 in de uitgangssituatie [bereik: 6,55 tot 16,38]) en een ppFEV<sub>1</sub> ≥ 70 bij de screening (gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> 89,8 in de uitgangssituatie [bereik: 48,6 tot 119,6]). De patiënten kregen ofwel 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur (n=103) ofwel placebo (n=101) naast hun voorgeschreven CF-behandeling. Patiënten met 2 of meer abnormale leverfunctietesten (ALAT, ASAT, AF, GGT ≥ 3 maal de ULN), of ALAT of ASAT > 5 maal de ULN, of totale bilirubine > 2 maal de ULN werden uitgesloten.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de absolute verandering in LCI<sub>2,5</sub> vanaf de uitgangssituatie tot week 24. De belangrijkste secundaire eindpunten waren de gemiddelde absolute verandering in zweethchloride vanaf de uitgangssituatie tot dag 15 en week 4 en week 24 (zie Farmacodynamische effecten), de absolute verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie tot week 24, de absolute verandering in respiratoir domein van de CFQ-R vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24. Deze resultaten worden weergegeven in Tabel 7 hieronder:

**Tabel 7: Samenvatting van de primaire en belangrijkste secundaire uitkomsten in onderzoek 7**

		Placebo (n=101)	LUM 200 mg/IVA 250 mg elke 12 uur (n=103)
<b>Primaire eindpunt</b>			
<b>Absolute verandering in longklaringsindex (LCI<sub>2,5</sub>) vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24</b>	Behandelingsverschil	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Verandering binnen de groep	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
<b>Belangrijkste secundaire eindpunten*</b>			
<b>Absolute verandering in BMI in week 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Behandelingsverschil	–	0,11 (P = 0,2522)
	Verandering binnen de groep	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
<b>Absolute verandering in de score voor respiratoir domein van de CFQ-R tot en met week 24 (punten)</b>	Behandelingsverschil	–	2,5 (P = 0,0628)
	Verandering binnen de groep	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

\* Onderzoek omvatte de belangrijkste secundaire en andere secundaire eindpunten.

De procent voorspelde FEV<sub>1</sub> werd ook onderzocht als een klinisch betekenisvol ander secundair eindpunt. Het behandelingsverschil voor absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was 2,4 (P = 0,0182) bij de patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen.

Patiënten met CF van 6 jaar en ouder uit onderzoek 6 en onderzoek 7 werden opgenomen in een fase 3, multicentrisch vervolgonderzoek (onderzoek 9). Dit vervolgonderzoek werd opgezet voor het



evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met lumacaftor/ivacaftor. Van de 262 patiënten die in onderzoek 6 of onderzoek 7 een behandeling hadden gekregen, werden er 239 (91%) in het vervolgonderzoek opgenomen en kregen daarin een actieve behandeling (patiënten 6 tot < 12 jaar oud kregen 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur; patiënten ≥ 12 jaar oud kregen 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur) gedurende maximaal nog eens 96 weken (d.w.z. maximaal 120 weken in totaal) (zie rubriek 4.8). Secundaire werkzaamheidsresultaten en het aantal voorvallen van pulmonale exacerbatie per patiëntjaar worden weergegeven in Tabel 8.

**Tabel 8: Effect van lumacaftor/ivacaftor op de lange termijn in onderzoek 9**

Uitgangssituatie en eindpunt	Placebo overgeschakeld naar lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Gemiddelde (SD)	Kleinste kwadraten-gemiddelde (95% BI)	Gemiddelde (SD)	Kleinste kwadraten-gemiddelde (95% BI)
	n = 101		n = 128	
<b>Uitgangssituatie LCI<sub>2,5</sub>‡**</b>	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
<b>Absolute verandering in LCI<sub>2,5</sub> vanaf de uitgangssituatie</b>				
Vervolgonderzoek week 96		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
<b>BMI in de uitgangssituatie (kg/m<sup>2</sup>)‡</b>	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
<b>Absolute verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Vervolgonderzoek week 96		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
<b>Score voor respiratoir domein van de CFQ-R in de uitgangssituatie (punten)‡</b>	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
<b>Absolute verandering in score voor respiratoir domein van de CFQ-R (punten)</b>				
Vervolgonderzoek week 96		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
<b>Aantal pulmonale exacerbaties (voorvallen) (onderzoek 7 FAS en ROS)†</b>				
Aantal voorvallen per patiëntjaar (95% BI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

\*Patiënten die werden behandeld met placebo in onderzoek 7 (n = 96) en overschakelden naar actieve LUM/IVA behandeling in het vervolgonderzoek (P-L/I). Patiënten die werden behandeld met LUM/IVA in hetzij het hoofdonderzoek [onderzoek 6 (n = 49) of onderzoek 7 (n = 94)] en de actieve LUM/IVA behandeling voortzetten in het vervolgonderzoek (L/I-L/I).

‡Uitgangssituatie voor beide groepen (P-L/I en L/I-L/I) was de uitgangssituatie in onderzoek 6 en onderzoek 7 (hoofdonderzoek) en de corresponderende n heeft betrekking op de analyseset in het hoofdonderzoek.

\*\*Het LCI-subonderzoek omvatte 117 patiënten in de L/I-L/I groep en 96 patiënten in de P-L/I groep.

†FAS = volledige analyseset (n = 103) omvat patiënten die L/I hebben ontvangen in onderzoek 7 en in onderzoek 9, beoordeeld over de cumulatieve onderzoeksperiode voor L/I; ROS = vervolgset (n = 96) omvat patiënten die placebo hebben ontvangen in onderzoek 7 en L/I in onderzoek 9, beoordeeld over de huidige onderzoeksperiode voor onderzoek 9.

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Orkambi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met cystische fibrose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De blootstelling (AUC) aan lumacaftor is ongeveer tweemaal hoger bij gezonde, volwassen vrijwilligers vergeleken met de blootstelling bij patiënten met CF. De blootstelling aan ivacaftor is vergelijkbaar bij gezonde, volwassen vrijwilligers en patiënten met CF. Na tweemaaldaagse toediening werden de plasmaconcentraties van lumacaftor en ivacaftor bij *steady-state* bij gezonde proefpersonen over het algemeen na ongeveer 7 dagen behandeling bereikt, met een accumulatiefactor van ongeveer 1,9 voor lumacaftor. De blootstelling aan ivacaftor bij *steady-state* is lager dan die op dag 1 vanwege het inductie-effect van lumacaftor op CYP3A (zie rubriek 4.5).

Na orale toediening van 400 mg lumacaftor elke 12 uur/250 mg ivacaftor elke 12 uur in gevoede toestand bedroegen de gemiddelde ( $\pm$ SD)  $AUC_{0-12u}$  en  $C_{max}$  bij *steady-state* respectievelijk 198 (64,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  en 25,0 (7,96)  $\mu\text{g/ml}$  voor lumacaftor en respectievelijk 3,66 (2,25)  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  en 0,602 (0,304)  $\mu\text{g/ml}$  voor ivacaftor. Na orale toediening van ivacaftor alleen in een dosis van 150 mg elke 12 uur in gevoede toestand, bedroegen de gemiddelde ( $\pm$ SD)  $AUC_{0-12u}$  en  $C_{max}$  bij *steady-state* respectievelijk 9,08 (3,20)  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  en 1,12 (0,319)  $\mu\text{g/ml}$ .

#### Absorptie

Na meerdere orale doses lumacaftor nam de blootstelling aan lumacaftor over het algemeen proportioneel toe met de dosis in het bereik van 50 mg tot 1.000 mg elke 24 uur. De blootstelling aan lumacaftor nam ongeveer tweevoudig toe bij innemen met vetbevattend voedsel in vergelijking met nuchtere toestand. De mediane (bereik)  $t_{max}$  van lumacaftor is ongeveer 4,0 uur (2,0; 9,0) in gevoede toestand.

Na toediening van meerdere orale doses ivacaftor in combinatie met lumacaftor, nam de blootstelling aan ivacaftor over het algemeen toe met de dosis van 150 mg elke 12 uur tot 250 mg elke 12 uur. De blootstelling aan ivacaftor bij de combinatie met lumacaftor, nam bij gezonde vrijwilligers ongeveer drievoudig toe bij innemen met vetbevattend voedsel. Daarom moet lumacaftor/ivacaftor met vetbevattend voedsel worden ingenomen. De mediane (bereik)  $t_{max}$  van ivacaftor is ongeveer 4,0 uur (2,0; 6,0) in gevoede toestand.

#### Distributie

Lumacaftor bindt zich voor ongeveer 99% aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Na orale toediening van 400 mg elke 12 uur bij CF-patiënten in gevoede toestand werden de gebruikelijke schijnbare distributievolumes voor het centrale en perifere compartiment [variatiecoëfficiënt als percentage (CV)] geschat op respectievelijk 23,5 l (48,7%) en 33,3 l (30,5%).

Ivacaftor bindt zich voor ongeveer 99% aan plasma-eiwitten, voornamelijk alfa-1-zuur glycoproteïne en albumine. Na orale toediening van 250 mg ivacaftor elke 12 uur in combinatie met lumacaftor werden de gebruikelijke schijnbare distributievolumes voor het centrale en perifere compartiment (CV) geschat op respectievelijk 95,0 l (53,9%) en 201 l (26,6%).

*In-vitro*-onderzoeken tonen aan dat lumacaftor een substraat is van het 'Breast Cancer Resistance Protein' (BCRP).

## Biotransformatie

Lumacaftor wordt niet uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens en het merendeel van lumacaftor wordt onveranderd in de feces uitgescheiden. *In-vitro*- en *in-vivo*-gegevens tonen aan dat lumacaftor hoofdzakelijk via oxidatie en glucuronidering wordt gemetaboliseerd.

Ivacaftor wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens. *In-vitro*- en *in-vivo*-gegevens tonen aan dat ivacaftor hoofdzakelijk door CYP3A wordt gemetaboliseerd. M1 en M6 zijn de twee belangrijkste metabolieten van ivacaftor bij de mens. M1 heeft ongeveer een zesde van de sterkte van ivacaftor en wordt als farmacologisch actief beschouwd. M6 heeft minder dan een vijftigste van de sterkte van ivacaftor en wordt niet als farmacologisch actief beschouwd.

## Eliminatie

Na orale toediening van lumacaftor wordt het merendeel van lumacaftor (51%) onveranderd in de feces uitgescheiden. Er was een verwaarloosbare uitscheiding van lumacaftor in de urine als onveranderd geneesmiddel. De schijnbare terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer 26 uur. De gebruikelijke schijnbare klaring, CL/F (CV), van lumacaftor werd geschat op 2,38 l/uur (29,4%) voor CF-patiënten.

Na orale toediening van ivacaftor alleen, wordt het merendeel van ivacaftor (87,8%) na metabole omzetting geëlimineerd in de feces. Er was een verwaarloosbare uitscheiding van ivacaftor in de urine als onveranderd geneesmiddel. Bij gezonde proefpersonen bedraagt de halfwaardetijd van ivacaftor in combinatie met lumacaftor ongeveer 9 uur. De gebruikelijke CL/F (CV) van ivacaftor in combinatie met lumacaftor werd geschat op 25,1 l/uur (40,5%) voor CF-patiënten.

## Speciale populaties

### *Leverfunctiestoornis*

Na meerdere doses lumacaftor/ivacaftor gedurende 10 dagen vertoonden proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, score 7 tot 9) een hogere blootstelling ( $AUC_{0-12u}$  ongeveer 50% en  $C_{max}$  ongeveer 30%) vergeleken met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken. De invloed van een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A, score 5 tot 6) op de farmacokinetiek van lumacaftor toegediend in combinatie met ivacaftor is niet onderzocht, maar er wordt verwacht dat de toename in de blootstelling minder dan 50% bedraagt.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C, score 10 tot 15), maar de blootstelling is naar verwachting hoger dan bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

### *Nierfunctiestoornis*

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In een farmacokinetisch onderzoek bij de mens met lumacaftor alleen was er een minimale eliminatie van lumacaftor en metabolieten in de urine (slechts 8,6% van de totale radioactiviteit werd in de urine aangetroffen met 0,18% als onveranderde stamverbinding). In een farmacokinetisch onderzoek bij de mens met ivacaftor alleen was er een minimale eliminatie van ivacaftor en metabolieten in de urine (slechts 6,6% van de totale radioactiviteit werd in de urine aangetroffen). Een farmacokinetische populatieanalyse van de klaring versus creatinineklaring duidt niet op een tendens voor personen met een lichte en matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

### *Ouderen*

De veiligheid en werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten van 65 jaar of ouder zijn niet vastgesteld.

## Geslacht

Het effect van geslacht op de farmacokinetiek van lumacaftor werd onderzocht op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens afkomstig van klinische onderzoeken met lumacaftor toegediend in combinatie met ivacaftor. De resultaten duiden niet op een klinisch relevant verschil in de farmacokinetische parameters voor lumacaftor of ivacaftor tussen mannen en vrouwen. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig op basis van geslacht.

## Pediatrische patiënten

De blootstellingen zijn vergelijkbaar tussen volwassenen en pediatrische patiënten op basis van (farmacokinetische) populatieanalyses zoals wordt weergegeven in Tabel 9:

**Tabel 9: Gemiddelde (SD) blootstelling aan lumacaftor en ivacaftor volgens leeftijdsgroep**

Leeftijdsgroep	Dosis	Gemiddelde lumacaftor (SD) AUC <sub>ss</sub> (µg/ml*u)	Gemiddelde ivacaftor (SD) AUC <sub>ss</sub> (µg/ml*u)
Patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar	200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patiënten in de leeftijd van 12 tot minder dan 18 jaar	400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur	241 (61,4)	3,90 (1,56)

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

### Lumacaftor

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar het fototoxisch potentieel van lumacaftor. Een beoordeling van de beschikbare niet-klinische en klinische gegevens duidt echter niet op een fototoxisch risico.

### Ivacaftor

Effecten bij onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen (respectievelijk > 25, > 45, en > 35 maal voor muizen, ratten en honden) dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld na toediening van ivacaftor in de vorm van Orkambi, zodat deze weinig relevant zijn voor klinisch gebruik. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

### *Veiligheidsfarmacologie*

Ivacaftor veroorzaakte een concentratieafhankelijk remmend effect op de staartstromen van hERG (*human ether-à-go-go related gene*), met een IC<sub>15</sub> van 5,5 µM, vergeleken met de C<sub>max</sub> (1,5 µM) voor ivacaftor bij de therapeutische dosis voor lumacaftor/ivacaftor. Er werd echter geen door ivacaftor geïnduceerde verlenging van de QT-tijd waargenomen in een telemetrieonderzoek waarin honden eenmalige doses tot 60 mg/kg kregen of bij de ECG-metingen in onderzoeken bij herhaalde dosering met een maximale duur van 1 jaar met het dosisniveau van 60 mg/kg/dag bij honden (C<sub>max</sub> na 365 dagen = 36,2 tot 47,6 µM). Ivacaftor veroorzaakte een dosisgerelateerde, maar slechts tijdelijke verhoging in de bloeddrukparameters bij honden die eenmalige, orale doses tot 60 mg/kg kregen (zie rubriek 5.1).

### *Zwangerschap en vruchtbaarheid*

Na orale toediening aan drachtige ratten en konijnen tijdens de organogenese van de foetale ontwikkeling was ivacaftor niet teratogeen bij doses van respectievelijk ongeveer 7 maal (blootstelling aan ivacaftor en metabolieten) en 46 maal het niveau van ivacaftor waaraan de mens wordt

blootgesteld na toediening van lumacaftor/ivacaftor in therapeutische dosering. Bij maternaal toxische doses bij ratten veroorzaakte ivacaftor een daling van het foetaal lichaamsgewicht, een verhoogde incidentie van afwijkingen in cervicale ribben, hypoplastische ribben, golvende ribben en sternale onregelmatigheden, waaronder fusies. De betekenis van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

Ivacaftor verminderde vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij 200 mg/kg/dag (resulterend in blootstellingen van respectievelijk ongeveer 11 en 7 maal de blootstelling als gevolg van de maximale aanbevolen humane dosis ivacaftor in Orkambi op basis van de samengevoegde AUC's van ivacaftor en de metabolieten ervan, geëxtrapoleerd uit de blootstelling op dag 90 bij 150 mg/kg/dag in het 6 maanden durende onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering en de blootstelling op gestatiedag 17 in het pilotonderzoek met betrekking tot embryofoetale ontwikkeling bij deze diersoort) bij toediening aan vrouwelijke dieren vóór en tijdens het begin van de dracht. Er werden geen effecten op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen waargenomen bij  $\leq 100$  mg/kg/dag (resulterend in een blootstelling van respectievelijk ongeveer 8 en 5 maal de blootstelling als gevolg van de maximale aanbevolen humane dosis ivacaftor in Orkambi op basis van samengevoegde AUC's van ivacaftor en de metabolieten ervan, geëxtrapoleerd uit de blootstelling op dag 90 bij 100 mg/kg/dag in het 6 maanden durende onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering en de blootstelling op gestatiedag 17 in het onderzoek met betrekking tot embryofoetale ontwikkeling bij deze diersoort). Bij drachtige ratten en konijnen werd placentaire overdracht van ivacaftor waargenomen.

#### *Peri- en postnatale ontwikkeling*

Ivacaftor veroorzaakte geen ontwikkelingsafwijkingen bij de nakomelingen van drachtige ratten die een orale dosis van 100 mg/kg/dag kregen vanaf dracht tot en met geboorte en spenen (resulterend in een blootstelling van ongeveer 4 maal de blootstelling als gevolg van de maximale aanbevolen humane dosis ivacaftor in Orkambi op basis van samengevoegde AUC's van ivacaftor en de metabolieten ervan). Doses van meer dan 100 mg/kg/dag leidden tot overlevings- en lactatie-indexen die respectievelijk 92% en 98% van de controlewaarden bedroegen, evenals tot een daling in het lichaamsgewicht van de jongen.

#### *Jonge dieren*

Bij jonge ratten die ivacaftor kregen, werden bevindingen van cataract waargenomen bij doses van 0,32 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan bij gelijktijdige toediening met lumacaftor in de vorm van Orkambi. Er werd geen cataract waargenomen bij foetussen afkomstig van vrouwelijke ratten die tijdens de organogenese van de foetale ontwikkeling werden behandeld, bij rattenpups die in bepaalde mate waren blootgesteld via het innemen van melk vóór het spenen, of bij onderzoek met ivacaftor naar toxiciteit bij herhaalde dosering. De mogelijke relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

#### Lumacaftor en ivacaftor

Onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering waarin lumacaftor samen met ivacaftor werd toegediend, duidde niet op een speciaal risico voor mensen op het gebied van mogelijk additieve en/of synergistische toxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Cellulose, microkristallijn  
Croscarmellose-natrium  
Hypromellose-acetaat-succinaat

Povidon (K30)  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat

#### Omhuiling

Polyvinylalcohol  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (3350)  
Talk  
Karmijn (E120)  
Briljantblauw FCF aluminiumlak (E133)  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)

#### Drukinkt

Schellak  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Propyleenglycol  
Ammoniakoplossing, geconcentreerd

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten

3 jaar

Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking vervaardigd uit polychloortrifluorethyleen (PCTFE)/polyvinylchloride (PVC) afgesloten met aluminiumfolie met een papierlaag.

Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten

Verpakking met 112 (4 verpakkingen met 28) filmomhulde tabletten.

Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten

Verpakking met 28 filmomhulde tabletten.

Meervoudige verpakkingen met 112 (4 verpakkingen met 28) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2015  
Datum van laatste verlenging:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orkambi 100 mg/125 mg granulaat in sachet  
Orkambi 150 mg/188 mg granulaat in sachet

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Orkambi 100 mg/125 mg granulaat in sachet

Elk sachet bevat 100 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

Orkambi 150 mg/188 mg granulaat in sachet

Elk sachet bevat 150 mg lumacaftor en 188 mg ivacaftor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Granulaat

Wit tot gebroken wit granulaat.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Orkambi-granulaat is geïndiceerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 2 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*-gen (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Orkambi dient uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van CF. Wanneer het genotype van de patiënt niet bekend is, dient een accurate en gevalideerde genotyperingsmethode te worden uitgevoerd om de aanwezigheid van de *F508del*-mutatie op beide allelen van het *CFTR*-gen te bevestigen.



## Dosering

**Tabel 1: Doseringsaanbevelingen bij patiënten van 2 jaar en ouder**

Leeftijd	Dosis Orkambi	Totale dagelijkse dosis
2 tot en met 5 jaar en gewicht van minder dan 14 kg	Eén sachet 100 mg lumacaftor/ 125 mg ivacaftor elke 12 uur	200 mg lumacaftor/ 250 mg ivacaftor
2 tot en met 5 jaar en gewicht van 14 kg of meer	Eén sachet 150 mg lumacaftor/ 188 mg ivacaftor elke 12 uur	300 mg lumacaftor/ 376 mg ivacaftor
6 jaar en ouder	Zie de SmPC voor Orkambi tabletten voor meer informatie	

Patiënten kunnen op elke dag van de week met de behandeling starten.

Dit geneesmiddel dient te worden ingenomen met vetbevattend voedsel. Net vóór of net na het innemen moet een vetbevattende maaltijd of snack worden gegeten (zie rubriek 5.2).

### *Vergeten dosis*

Als er minder dan 6 uur zijn verstreken na het tijdstip van de vergeten dosis, moet deze dosis met vetbevattend voedsel worden ingenomen. Als er meer dan 6 uur zijn verstreken, moet de patiënt de instructie krijgen om te wachten tot de volgende geplande dosis. Er mag geen dubbele dosis worden ingenomen om een vergeten dosis in te halen.

### *Gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers*

Wanneer met CYP3A-remmers wordt gestart bij patiënten die op dat moment Orkambi innemen, is er geen dosisaanpassing nodig. Wanneer echter met de behandeling wordt gestart bij patiënten die krachtige CYP3A-remmers innemen, moet de dosis tijdens de eerste week van de behandeling verlaagd worden tot één sachet (100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar met een gewicht van minder dan 14 kg; 150 mg lumacaftor/188 mg ivacaftor voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar met een gewicht van 14 kg of meer) om de andere dag vanwege het inductie-effect van lumacaftor bij *steady-state*. Na deze periode dient de aanbevolen dagelijkse dosis te worden ingenomen.

Wanneer de behandeling gedurende meer dan één week wordt onderbroken en vervolgens wordt hervat bij gelijktijdig innemen van krachtige CYP3A-remmers, moet de dosis verlaagd worden tot één sachet (100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar met een gewicht van minder dan 14 kg; 150 mg lumacaftor/188 mg ivacaftor voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar met een gewicht van 14 kg of meer) om de andere dag gedurende de eerste week na het hervatten van de behandeling. Na deze periode dient de aanbevolen dagelijkse dosis te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

## Speciale populaties

### *Nierfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring minder dan of gelijk aan 30 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

### *Leverfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) is geen dosisaanpassing nodig. Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) wordt een dosisverlaging aanbevolen.

Er is geen ervaring met het gebruik van het geneesmiddel bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C), maar de blootstelling is naar verwachting hoger dan bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Na afweging van de risico's en voordelen van de

behandeling dient Orkambi daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, met een verlaagde dosis (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Zie Tabel 2 voor dosisaanpassingen voor patiënten met een leverfunctiestoornis.

**Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen voor patiënten met een leverfunctiestoornis**

Leverfunctiestoornis	Dosisaanpassing	Totale dagelijkse dosis
Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A)	Geen dosisaanpassing	<p><i>Voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar en &lt; 14 kg</i> 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor</p> <p><i>Voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar en ≥ 14 kg</i> 300 mg lumacaftor + 376 mg ivacaftor</p>
Matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B)	1 sachet elke ochtend en 1 sachet 's avonds om de andere dag	<p><i>Voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar en &lt; 14 kg</i> dag 1: 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor dag 2: 100 mg lumacaftor + 125 mg ivacaftor</p> <p><i>Voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar en ≥ 14 kg</i> dag 1: 300 mg lumacaftor + 376 mg ivacaftor dag 2: 150 mg lumacaftor + 188 mg ivacaftor</p>
Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C)	1 sachet per dag of minder vaak	<p><i>Voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar en &lt; 14 kg</i> 100 mg lumacaftor + 125 mg ivacaftor</p> <p><i>Voor patiënten van 2 tot en met 5 jaar en ≥ 14 kg</i> 150 mg lumacaftor + 188 mg ivacaftor</p>

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Orkambi bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Elk sachet is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De volledige inhoud van elk sachet met granulaat moet worden gemengd met één theelepel (5 ml) zacht voedsel of vloeistof, aangepast aan de leeftijd, en dit mengsel moet volledig worden ingenomen. Een aantal voorbeelden van zacht voedsel zijn gepureerd fruit, op smaak gebrachte yoghurt en melk of sap. Het voedsel of de vloeistof moet op of beneden kamertemperatuur zijn. Het product is na het mengen gedurende één uur stabiel gebleken en daarom dient het gedurende deze periode te worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Patiënten met CF die heterozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen

Lumacaftor/ivacaftor is niet werkzaam bij patiënten met CF die de *F508del*-mutatie op één allel hebben en die een tweede allel hebben met een mutatie die naar verwachting tot een gebrek aan CFTR-productie leidt of een CFTR dat *in vitro* niet op ivacaftor reageert (zie rubriek 5.1).

#### Patiënten met CF die een 'gating'-(klasse-III-)mutatie in het *CFTR*-gen hebben

Lumacaftor/ivacaftor is niet onderzocht bij patiënten met CF die op één allel een 'gating'-(klasse-III-)mutatie in het *CFTR*-gen hebben, ongeacht of zij de *F508del*-mutatie op het andere allel hebben. Aangezien de blootstelling aan ivacaftor zeer aanzienlijk verlaagd is bij toediening in combinatie met lumacaftor, mag lumacaftor/ivacaftor niet bij deze patiënten worden gebruikt.

#### Respiratoire bijwerkingen

Respiratoire bijwerkingen (bijv. ongemak op de borst, dyspneu, bronchospasme en abnormale ademhaling) kwamen vaker voor tijdens het opstarten van de behandeling met lumacaftor/ivacaftor. Ernstige respiratoire voorvallen werden vaker gezien bij patiënten met een procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in de 1ste seconde (ppFEV<sub>1</sub>) < 40 en kunnen tot stopzetting van het geneesmiddel leiden. De klinische ervaring bij patiënten met een ppFEV<sub>1</sub> < 40 is beperkt en aanvullende controle van deze patiënten tijdens het opstarten van de behandeling wordt aanbevolen (zie rubriek 4.8). Na het opstarten van lumacaftor/ivacaftor is bij sommige patiënten ook een tijdelijke daling in FEV<sub>1</sub> waargenomen. Er is geen ervaring met het opstarten van de behandeling met lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met pulmonale exacerbatie en het is niet raadzaam om de behandeling op te starten bij patiënten met pulmonale exacerbatie.

#### Effect op bloeddruk

Bij sommige patiënten die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld, is een verhoogde bloeddruk waargenomen. De bloeddruk moet bij alle patiënten tijdens de behandeling periodiek worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

#### Patiënten met gevorderde leverziekte

Bij patiënten met CF kunnen er afwijkingen in de leverfunctie, waaronder gevorderde leverziekte, aanwezig zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte is een verslechtering van de leverfunctie gemeld. Decompensatie van de leverfunctie, waaronder leverfalen met de dood als gevolg, is gemeld bij CF-patiënten met vooraf bestaande cirrose met portale hypertensie die lumacaftor/ivacaftor kregen. Lumacaftor/ivacaftor dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met gevorderde leverziekte, en alleen als wordt verwacht dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als lumacaftor/ivacaftor bij deze patiënten wordt gebruikt, moeten zij na het opstarten van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd en moet de dosis worden verlaagd (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

#### Hepatobiliaire bijwerkingen

Bij patiënten met CF die lumacaftor/ivacaftor kregen, zijn verhoogde transaminasen vaak gemeld. In sommige gevallen werden deze verhogingen in verband gebracht met gelijktijdige verhogingen in het totale serumbilirubine. Verhogingen in transaminasen zijn vaker waargenomen bij pediatrische patiënten dan bij volwassen patiënten. In cohorten met pediatrische patiënten van verschillende

leeftijden zijn bij de patiënten van 2 tot en met 5 jaar vaker transaminaseverhogingen waargenomen dan bij die van 6 tot en met 11 jaar (zie rubriek 4.8).

Omdat een verband met leverletsel niet kan worden uitgesloten, wordt aanbevolen om leverfunctietests (ALAT, ASAT en bilirubine) uit te voeren voordat met lumacaftor/ivacaftor wordt gestart, elke 3 maanden tijdens het eerste jaar van de behandeling en vervolgens jaarlijks. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van verhogingen in ALAT, ASAT of bilirubine, moeten frequentere controles worden overwogen.

Bij significante verhogingen in ALAT of ASAT, met of zonder een verhoogd bilirubine (ofwel ALAT of ASAT > 5 x de bovengrens van normaal [ULN], ofwel ALAT of ASAT > 3 x ULN met bilirubine > 2 x ULN en/of klinische geelzucht) moet de toediening van lumacaftor/ivacaftor worden stopgezet en moeten de laboratoriumonderzoeken zorgvuldig worden gevolgd totdat de afwijkingen verdwenen zijn. Er moet een grondig onderzoek naar mogelijke oorzaken worden uitgevoerd en patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op klinische progressie. Nadat de transaminaseverhogingen zijn verdwenen, moeten de voordelen en risico's van hervatting van de toediening worden overwogen (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

### Interacties met geneesmiddelen

#### *Substraten van CYP3A*

Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A. Gelijktijdige toediening met gevoelige CYP3A-substraten of CYP3A-substraten met een smalle therapeutische index wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hormonale anticonceptiva, waaronder orale, injecteerbare, transdermale en implanteerbare anticonceptiva, zijn niet betrouwbaar als effectieve anticonceptiemethode bij gelijktijdige toediening met Orkambi (zie rubriek 4.5).

#### *Krachtige CYP3A-inductoren*

Ivacaftor is een substraat van CYP3A4 en CYP3A5. Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A-inductoren (bijv. rifampicine, sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### Nierfunctiestoornis

Voorzichtigheid is geboden wanneer lumacaftor/ivacaftor wordt gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

### Cataract

Bij pediatrische patiënten die met lumacaftor/ivacaftor en ivacaftor in monotherapie werden behandeld, zijn er gevallen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglenzen zonder impact op het gezichtsvermogen gemeld. Hoewel er in sommige gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals gebruik van corticosteroïden en blootstelling aan bestraling) kan een mogelijk risico, toe te schrijven aan ivacaftor, niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3). Bij pediatrische patiënten die de behandeling met lumacaftor/ivacaftor starten, wordt oogonderzoek vóór en tijdens de behandeling aanbevolen.

### Patiënten na orgaantransplantatie

Lumacaftor/ivacaftor is niet onderzocht bij patiënten met CF die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij transplantatiepatiënten. Zie rubriek 4.5 voor interacties met immunosuppressiva.

## Natriumgehalte

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Op basis van de blootstelling en de vermelde doses wordt het interactieprofiel als hetzelfde beschouwd voor alle sterktes en farmaceutische vormen.

Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A en ivacaftor is een zwakke remmer van CYP3A indien toegediend als monotherapie. Bij gelijktijdige toediening kunnen andere geneesmiddelen invloed hebben op lumacaftor/ivacaftor terwijl lumacaftor/ivacaftor ook invloed kan hebben op andere geneesmiddelen.

#### Andere geneesmiddelen die effect kunnen hebben op lumacaftor/ivacaftor

##### *Remmers van CYP3A*

Gelijktijdige toediening van lumacaftor/ivacaftor met itraconazol, een krachtige CYP3A-remmer, had geen effect op de blootstelling aan lumacaftor, maar verhoogde de blootstelling aan ivacaftor 4,3 maal. Vanwege het inductie-effect van lumacaftor op CYP3A bij *steady-state*, wordt verwacht dat de netto blootstelling aan ivacaftor bij gelijktijdige toediening met een CYP3A-remmer niet hoger is dan die zonder toediening van lumacaftor bij een dosis van 150 mg elke 12 uur, de goedgekeurde dosis ivacaftor voor monotherapie.

Wanneer met CYP3A-remmers wordt gestart bij patiënten die op dat moment lumacaftor/ivacaftor innemen, is er geen dosisaanpassing nodig. Wanneer echter met lumacaftor/ivacaftor wordt gestart bij patiënten die krachtige CYP3A-remmers innemen, moet de dosis worden aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bij gebruik met matige of zwakke CYP3A-remmers wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

##### *Inductoren van CYP3A*

Gelijktijdige toediening van lumacaftor/ivacaftor met rifampicine, een krachtige CYP3A-inductor, had een minimaal effect op de blootstelling aan lumacaftor, maar verlaagde de blootstelling aan ivacaftor (AUC) met 57%. Gelijktijdige toediening van lumacaftor/ivacaftor met krachtige CYP3A-inductoren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Bij gebruik met matige of zwakke CYP3A-inductoren wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

#### Andere geneesmiddelen waarop lumacaftor/ivacaftor effect kan hebben

##### *CYP3A-substraten*

Lumacaftor is een krachtige inductor van CYP3A. Ivacaftor is een zwakke remmer van CYP3A bij toediening als monotherapie. Het netto effect van behandeling met lumacaftor/ivacaftor is naar verwachting een sterke CYP3A-inductie. Daarom kan gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met CYP3A-substraten de blootstelling aan deze substraten verlagen (zie rubriek 4.4).

##### *P-gp-substraten*

*In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat lumacaftor zowel een remmend als een inducerend effect op P-gp kan hebben. Bovendien heeft een klinisch onderzoek met ivacaftor in monotherapie aangetoond dat ivacaftor een zwakke remmer van P-gp is. Daarom kan gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met P-gp-substraten (bijv. digoxine) de blootstelling aan deze substraten veranderen.

### *CYP2B6- en CYP2C-substraten*

Interactie met CYP2B6- en CYP2C-substraten is niet *in vivo* onderzocht. *In-vitro*-onderzoeken geven aan dat lumacaftor CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 kan induceren, hoewel *in vitro* ook een remming van CYP2C8 en CYP2C9 is waargenomen. *In-vitro*-onderzoeken geven bovendien aan dat ivacaftor CYP2C9 kan remmen. Daarom kan gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor de blootstelling aan CYP2C8- en CYP2C9-substraten veranderen (d.w.z. ofwel verhogen of verminderen), de blootstelling aan CYP2C19-substraten verminderen en de blootstelling aan CYP2B6-substraten aanzienlijk verminderen.

### Mogelijke interactie van lumacaftor/ivacaftor met transporteiwitten

*In-vitro*-experimenten tonen aan dat lumacaftor een substraat is voor het ‘Breast Cancer Resistance Protein’ (BCRP). Gelijktijdige toediening van Orkambi met geneesmiddelen die BCRP remmen, kan de plasmaconcentratie van lumacaftor verhogen. Lumacaftor remt de organische aniontransporteiwitten (OAT) 1 en 3. Lumacaftor en ivacaftor zijn remmers van BCRP. Gelijktijdige toediening van Orkambi met geneesmiddelen die substraten zijn voor OAT1/3 en BCRP-transport kan de plasmaconcentratie van dergelijke geneesmiddelen verhogen. Lumacaftor en ivacaftor zijn geen remmers van OATP1B1, OATP1B3 en de organische kationtransporteiwitten (OCT) 1 en 2. Ivacaftor is geen remmer van OAT1 en OAT3.

### Vastgestelde en andere mogelijk significante interacties

Tabel 3 toont het vastgestelde of voorspelde effect van lumacaftor/ivacaftor op andere geneesmiddelen of het effect van andere geneesmiddelen op lumacaftor/ivacaftor. De informatie gemeld in Tabel 3 is hoofdzakelijk afkomstig van *in-vitro*-onderzoeken. De aanbevelingen onder “Klinische opmerking” in Tabel 3 zijn gebaseerd op onderzoeken naar interactie, klinische relevantie of voorspelde interacties op basis van eliminatieroutes. De interacties met de meeste klinische relevantie zijn als eerste vermeld.

**Tabel 3: Vastgestelde en andere mogelijk significante interacties - dosisaanbevelingen voor gebruik van lumacaftor/ivacaftor met andere geneesmiddelen**

<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
<b>Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met de meeste klinische relevantie</b>		
<b>Anti-allergica:</b> montelukast	↔ LUM, IVA	
	↓ montelukast Vanwege de inductie van CYP3A/2C8/2C9 door LUM	Er wordt geen dosisaanpassing voor montelukast aanbevolen. Bij gelijktijdige toediening met lumacaftor/ivacaftor moet gepaste klinische controle worden uitgevoerd. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan montelukast verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.

<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
fexofenadine	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↑ of ↓ fexofenadine Vanwege de mogelijke inductie of remming van P-gp</p>	<p>Er kan een dosisaanpassing van fexofenadine nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan fexofenadine wijzigen.</p>
<b>Antibiotica:</b> claritromycine, telitromycine	<p>↔ LUM ↑ IVA Vanwege de remming van CYP3A door claritromycine, telitromycine</p> <p>↓ claritromycine, telitromycine Vanwege de inductie van CYP3A door LUM</p>	<p>Wanneer met claritromycine of telitromycine wordt gestart bij patiënten die op dat moment lumacaftor/ivacaftor innemen, wordt er geen dosisaanpassing van lumacaftor/ivacaftor aanbevolen.</p> <p>Wanneer met lumacaftor/ivacaftor wordt gestart bij patiënten die op dat moment claritromycine of telitromycine innemen, moet de dosis lumacaftor/ivacaftor worden verlaagd tot één sachet om de andere dag in de eerste week van de behandeling.</p> <p>Voor deze antibiotica moet een alternatief, zoals azitromycine, worden overwogen. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan claritromycine en telitromycine verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.</p>
erytromycine	<p>↔ LUM ↑ IVA Vanwege de remming van CYP3A door erytromycine</p> <p>↓ erytromycine Vanwege de inductie van CYP3A door LUM</p>	<p>Bij gelijktijdige toediening met erytromycine wordt er geen dosisaanpassing van lumacaftor/ivacaftor aanbevolen.</p> <p>Er moet een alternatief voor erytromycine worden overwogen, bijvoorbeeld azitromycine. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan erytromycine verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.</p>

<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
<b>Anticonvulsiva:</b>		
carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne	↔ LUM ↓ IVA Vanwege de inductie van CYP3A door deze anticonvulsiva	
	↓ carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne Vanwege de inductie van CYP3A door LUM	Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met deze anticonvulsiva wordt niet aanbevolen. De blootstelling aan ivacaftor en het anticonvulsivum kan aanzienlijk verlaagd zijn, waardoor de werkzaamheid van beide werkzame stoffen kan afnemen.
<b>Antimycotica:</b>		
itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Vanwege de remming van CYP3A door deze antimycotica	Wanneer met deze antimycotica wordt gestart bij patiënten die op dat moment lumacaftor/ivacaftor innemen, wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen.
	↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol Vanwege de inductie van CYP3A door LUM	De dosis lumacaftor/ivacaftor moet verlaagd worden tot één sachet om de andere dag gedurende de eerste week van de behandeling wanneer met lumacaftor/ivacaftor wordt gestart bij patiënten die op dat moment deze antimycotica innemen.
	↓ posaconazol Vanwege de inductie van UGT door LUM	Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met deze antimycotica wordt niet aanbevolen. Als deze geneesmiddelen noodzakelijk zijn, moeten de patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op de doorbraak van schimmelinfecties. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan deze antimycotica verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.



<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
fluconazol	<p>↔ LUM ↑ IVA Vanwege de remming van CYP3A door fluconazol</p> <p>↓ fluconazol Vanwege het inducerend effect van LUM; fluconazol wordt hoofdzakelijk door renale excretie geklaard als onveranderd geneesmiddel; bij krachtige inductoren is echter een bescheiden vermindering van de blootstelling aan fluconazol waargenomen.</p>	<p>Bij gelijktijdige toediening met fluconazol wordt er geen dosisaanpassing van lumacaftor/ivacaftor aanbevolen.</p> <p>Er is mogelijk een hogere dosis fluconazol nodig om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan fluconazol verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.</p>
<b>Anti-inflammatoire middelen:</b> ibuprofen	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ ibuprofen Vanwege de inductie van CYP3A/2C8/2C9 door LUM</p>	<p>Er kan een hogere dosis ibuprofen nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan ibuprofen verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.</p>

<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
<b>Antimycobacteriële middelen:</b> rifabutine, rifampicine*, rifapentine	↔ LUM ↓ IVA Vanwege de inductie van CYP3A door antimycobacteriële middelen  ↓ rifabutine Vanwege de inductie van CYP3A door LUM  ↔ rifampicine, rifapentine	Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met deze antimycobacteriële middelen wordt niet aanbevolen. De blootstelling aan ivacaftor zal verminderd zijn, waardoor de werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor kan afnemen.  Er kan een hogere dosis rifabutine nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan rifabutine verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.
<b>Benzodiazepines:</b> midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA  ↓ midazolam, triazolam Vanwege de inductie van CYP3A door LUM	Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met deze benzodiazepines wordt niet aanbevolen. Lumacaftor/ivacaftor verlaagt de blootstelling aan midazolam en triazolam, waardoor de werkzaamheid ervan afneemt.
<b>Hormonale anticonceptiva:</b> ethinylestradiol, norethisteron en andere progestagenen	↓ ethinylestradiol, norethisteron en andere progestagenen Vanwege de inductie van CYP3A/UGT door LUM	Hormonale anticonceptiva, waaronder orale, injecteerbare, transdermale en implanteerbare anticonceptiva, zijn niet betrouwbaar als effectieve anticonceptiemethode bij gelijktijdige toediening met lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan hormonale anticonceptiva verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.

<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
<b>Immunosuppressiva:</b> ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus (gebruikt na orgaantransplantatie)	↔ LUM, IVA  ↓ ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus Vanwege de inductie van CYP3A door LUM	Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met deze immunosuppressiva wordt niet aanbevolen. Lumacaftor/ivacaftor verlaagt de blootstelling aan deze immunosuppressiva, waardoor de werkzaamheid van deze immunosuppressiva kan afnemen. Het gebruik van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan is niet onderzocht.
<b>Protonpompremmers:</b> esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA  ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Vanwege de inductie van CYP3A/2C19 door LUM	Er kan een hogere dosis van deze protonpompremmers nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan deze protonpompremmers verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.
<b>Kruidengeneesmiddelen:</b> Sint-janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↔ LUM ↓ IVA Vanwege de inductie van CYP3A door sint-janskruid	Gelijktijdig gebruik van lumacaftor/ivacaftor met sint-janskruid wordt niet aanbevolen. De blootstelling aan ivacaftor wordt verminderd, waardoor de werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor kan afnemen.
<b>Andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met klinische relevantie</b>		
<b>Antiarritmica:</b> digoxine	↔ LUM, IVA  ↑ of ↓ digoxine Vanwege de mogelijke inductie of remming van P-gp	De serumspiegel van digoxine dient gecontroleerd te worden en de dosis dient te worden getitreerd om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan digoxine wijzigen.
<b>Anticoagulantia:</b> dabigatran	↔ LUM, IVA  ↑ of ↓ dabigatran Vanwege de mogelijke inductie of remming van P-gp	Bij gelijktijdige toediening met lumacaftor/ivacaftor moet gepaste klinische controle worden uitgevoerd. Er kan een dosisaanpassing van dabigatran nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan dabigatran wijzigen.

<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
warfarine	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↑ of ↓ warfarine Vanwege de mogelijke inductie of remming van CYP2C9 door LUM</p>	Wanneer warfarine samen met lumacaftor/ivacaftor moet worden toegediend, moet de <i>international normalised ratio</i> (INR) worden gecontroleerd. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan warfarine wijzigen.
<b>Antidepressiva:</b> citalopram, escitalopram, sertraline	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ citalopram, escitalopram, sertraline Vanwege de inductie van CYP3A/2C19 door LUM</p>	Er kan een hogere dosis van deze antidepressiva nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan deze antidepressiva verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.
bupropion	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ bupropion Vanwege de inductie van CYP2B6 door LUM</p>	Er kan een hogere dosis bupropion nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan bupropion verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.
<b>Systemische corticosteroïden:</b> methylprednisolon, prednison	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↓ methylprednisolon, prednison Vanwege de inductie van CYP3A door LUM</p>	Er kan een hogere dosis van deze systemische corticosteroïden nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan methylprednisolon en prednison verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.
<b>H2-blokkers:</b> ranitidine	<p>↔ LUM, IVA</p> <p>↑ of ↓ ranitidine Vanwege de mogelijke inductie of remming van P-gp</p>	Er kan een dosisaanpassing van ranitidine nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan ranitidine wijzigen.

<b>Groep van gelijktijdig toegediend geneesmiddel:</b>		
<b>Naam werkzame stof</b>	<b>Effect</b>	<b>Klinische opmerking</b>
<b>Oraal diabeticum:</b> repaglinide	↔ LUM, IVA  ↓ repaglinide Vanwege de inductie van CYP3A/2C8 door LUM	Er kan een hogere dosis repaglinide nodig zijn om het gewenste klinische effect te bereiken. Lumacaftor/ivacaftor kan de blootstelling aan repaglinide verminderen, waardoor de werkzaamheid ervan kan afnemen.

Annotatie: ↑ = verhoging, ↓ = verlaging, ↔ = geen verandering; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

\* Op basis van klinisch onderzoek naar interacties. Alle andere interacties die worden vermeld, zijn op basis van voorspellingen.

#### *Vals-positieve resultaten bij urineonderzoeken op THC*

Er zijn meldingen geweest van vals-positieve resultaten bij urineonderzoeken op tetrahydrocannabinol (THC) bij patiënten die Orkambi kregen. Er moet een alternatieve bevestigingsmethode worden overwogen om de resultaten te verifiëren.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van lumacaftor/ivacaftor bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek met lumacaftor en ivacaftor duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft ontwikkelings- en reproductietoxiciteit, terwijl met ivacaftor alleen effecten werden opgemerkt bij matернаal toxische doses (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van lumacaftor/ivacaftor te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de moeder behandeling met lumacaftor/ivacaftor noodzakelijk maakt.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of lumacaftor en/of ivacaftor en de metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat zowel lumacaftor als ivacaftor in de melk van zogende vrouwelijke ratten worden uitgescheiden. Daarom kunnen risico's voor het zogende kind niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met lumacaftor/ivacaftor moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens van mensen beschikbaar over de effecten van lumacaftor en/of ivacaftor op de vruchtbaarheid. Lumacaftor had geen effecten op vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen bij mannelijke en vrouwelijke ratten. Ivacaftor verlaagde de vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ivacaftor, een van de werkzame stoffen in Orkambi, heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ivacaftor kan duizeligheid veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Patiënten die last hebben van duizeligheid terwijl zij Orkambi innemen, moeten het advies krijgen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de symptomen verdwenen zijn.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen in klinische fase 3-onderzoeken waren dyspneu (14,0% t.o.v. 7,8% met placebo), diarree (11,0% t.o.v. 8,4% met placebo) en nausea (10,2% t.o.v. 7,6% met placebo).

Ernstige bijwerkingen waren onder meer hepatobiliaire voorvallen, bijv. verhogingen in transaminasen, cholestatische hepatitis en hepatische encefalopathie.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In Tabel 4 worden de bijwerkingen weergegeven die werden waargenomen in de placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken van 24 weken (onderzoek 1 en 2) bij patiënten van 12 jaar en ouder en in een placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar (onderzoek 7) die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen. Deze bijwerkingen staan vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De bijwerkingen die zijn waargenomen met ivacaftor alleen, worden ook gegeven in Tabel 4. De bijwerkingen worden gerangschikt volgens de frequentieclassificatie van MedDRA: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 4: Bijwerkingen bij met lumacaftor/ivacaftor behandelde patiënten en bij patiënten behandeld met ivacaftor alleen**

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	zeer vaak	Nasofaryngitis*
	vaak	Bovensteluchtweginfectie, rhinitis
Bloedvataandoeningen	soms	Hypertensie
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid*
	soms	Hepatische encefalopathie <sup>†</sup>
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vaak	Oorpijn*, oorongemak*, tinnitus*, trommelvlieshyperemie*, vestibulaire aandoening*
	soms	Oorcongestie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	zeer vaak	Neusverstopping, dyspneu, productieve hoest, sputum toegenomen
	vaak	Afwijkende ademhaling, orofaryngeale pijn, bijholteverstopping*, rinorroe, farynx-erytheem*, bronchospasme
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer vaak	Abdominale pijn*, bovenbuikpijn, diarree, nausea
	vaak	Flatulentie, braken
Lever- en galaandoeningen	vaak	Transaminaseverhogingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
	soms	Cholestatische hepatitis†
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	Rash
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	vaak	Onregelmatige menstruatie, dysmenorroe, metrorragie, borstgezwel*
	soms	Menorragie, amenorroe, polymenorroe, borstontsteking*, gynaecomastie*, tepelaandoening*, tepelpijn*, oligomenorroe
Onderzoeken	zeer vaak	Bacteriën in sputum*
	vaak	Bloed creatinefosfokinase verhoogd
	soms	Bloeddruk verhoogd

\*Bijwerkingen en frequenties waargenomen bij patiënten in klinische onderzoeken met ivacaftor in monotherapie.

† 1 patiënt op de 738

‡ 2 patiënten op de 738

De veiligheidsgegevens afkomstig van 1.029 patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen en die aanvullend gedurende maximaal 96 weken met lumacaftor/ivacaftor behandeld werden in het vervolgonderzoek naar veiligheid en werkzaamheid op lange termijn (onderzoek 3), waren vergelijkbaar met de gegevens afkomstig van de placebogecontroleerde onderzoeken van 24 weken (zie rubriek 5.1).

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Hepatobiliaire bijwerkingen*

Tijdens onderzoek 1 en 2 was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 x ULN respectievelijk 0,8%, 2,0% en 5,2% bij patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen en 0,5%, 1,9%, en 5,1% bij patiënten die placebo kregen. De incidentie van transaminase-gerelateerde bijwerkingen was 5,1% bij patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen en 4,6% bij degenen die placebo kregen. Zeven patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen, hadden ernstige lever-gerelateerde bijwerkingen met verhoogde transaminasen, waaronder 3 patiënten met een gelijktijdige verhoging van het totale bilirubine. Na stopzetting van lumacaftor/ivacaftor daalden de resultaten van de leverfunctietesten tot de uitgangswaarde of verbeterden ze aanzienlijk bij alle patiënten (zie rubriek 4.4).

Bij een van de 7 patiënten met vooraf bestaande cirrose en/of portale hypertensie die lumacaftor/ivacaftor kregen in de placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken werd een verslechtering van de leverfunctie waargenomen met verhoogde ALAT, ASAT, bilirubine en leverencefalopathie. Deze bijwerking trad binnen 5 dagen na aanvang van de behandeling op en verdween weer na stopzetting van lumacaftor/ivacaftor (zie rubriek 4.4).

Postmarketinggevallen van decompensatie van de leverfunctie, waaronder leverfalen met de dood als gevolg, zijn gemeld bij CF-patiënten met vooraf bestaande cirrose met portale hypertensie die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld (zie rubriek 4.4).

#### *Respiratoire bijwerkingen*

Tijdens onderzoek 1 en 2 was de incidentie van respiratoire bijwerkingen (bijv. borstongemak, dyspneu, bronchospasme en afwijkende ademhaling) 26,3% bij patiënten die met lumacaftor/ivacaftor behandeld werden en 17,0% bij degenen die placebo kregen. Deze bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten met een lagere FEV<sub>1</sub> vóór de behandeling. Ongeveer drie kwart van de bijwerkingen ontstond in de eerste behandelingsweek en bij de meeste patiënten verdwenen deze bijwerkingen zonder dat de toediening onderbroken werd. De meeste bijwerkingen waren van lichte of matige ernst, waren niet-levensbedreigend en leidden niet tot stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Tijdens een 24 weken durend, *open-label*, klinisch fase 3b-onderzoek (onderzoek 5) bij 46 patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder met gevorderde longziekte ( $\text{ppFEV}_1 < 40$ ) [gemiddelde  $\text{ppFEV}_1$  in de uitgangssituatie 29,1 (bereik: 18,3 tot 42,0)] was de incidentie van respiratoire bijwerkingen 65,2%. In de subgroep van 28 patiënten die startten met de volledige dosis lumacaftor/ivacaftor (2 tabletten elke 12 uur) was de incidentie 71,4%, en bij de 18 patiënten die startten met een verlaagde dosis lumacaftor/ivacaftor (1 tablet elke 12 uur gedurende maximaal 2 weken en vervolgens verhoogd tot de volledige dosis) was de incidentie 55,6%. Van de patiënten die startten met de volledige dosis lumacaftor/ivacaftor had één patiënt een ernstige respiratoire bijwerking, werd vervolgens bij drie patiënten de dosis verlaagd en stopten drie patiënten met de behandeling. Er werden geen ernstige respiratoire bijwerkingen, dosisverlagingen of stopzettingen van de behandeling waargenomen bij patiënten die startten met de halve dosis (zie rubriek 4.4).

#### *Menstruatiestoornissen*

Tijdens onderzoek 1 en 2 was de incidentie van gecombineerde menstruatiestoornissen (amenorroe, dysmenorroe, menorrhagie, onregelmatige menstruatie, metrorragie, oligomenorroe en polymenorroe) 9,9% bij vrouwelijke patiënten die met lumacaftor/ivacaftor behandeld werden en 1,7% bij vrouwen die placebo kregen. Deze menstruatiestoornissen kwamen vaker voor in de subgroep van vrouwelijke patiënten die hormonale anticonceptiva gebruikten (25,0%) dan bij patiënten die geen hormonale anticonceptiva gebruikten (3,5%) (zie rubriek 4.5). De meeste van deze reacties waren van lichte of matige ernst en waren niet-levensbedreigend. Bij patiënten die met lumacaftor/ivacaftor behandeld werden, verdween ongeveer twee derde van deze reacties weer en de mediane duur ervan was 10 dagen.

#### *Verhoogde bloeddruk*

Tijdens onderzoek 1 en 2 werden bijwerkingen die verband hielden met een verhoogde bloeddruk (bijv. hypertensie, bloeddruk verhoogd) gemeld bij 0,9% (7/738) van de patiënten die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld en bij geen enkele patiënt die met placebo werd behandeld.

Bij de patiënten die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld (gemiddelde bloeddruk in de uitgangssituatie: systolisch 114 mmHg en diastolisch 69 mmHg) bedroeg de maximale verhoging in gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk ten opzichte van de uitgangssituatie respectievelijk 3,1 mmHg en 1,8 mmHg. Bij de patiënten die placebo kregen (gemiddelde bloeddruk in de uitgangssituatie: systolisch 114 mmHg en diastolisch 69 mmHg) bedroeg de maximale verhoging in gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk ten opzichte van de uitgangssituatie respectievelijk 0,9 mmHg en 0,9 mmHg.

Het percentage patiënten met een systolische bloeddrukwaarde  $> 140$  mmHg of een diastolische bloeddruk  $> 90$  mmHg op ten minste twee tijdstippen bedroeg respectievelijk 3,4% en 1,5% bij de patiënten die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld, ten opzichte van 1,6% en 0,5% bij de patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

Er werden veiligheidsgegevens beoordeeld bij 60 patiënten van 2 tot en met 5 jaar (onderzoek 8), bij 161 patiënten van 6 tot en met 11 jaar (onderzoek 6 en 7) en bij 194 patiënten van 12 tot en met 17 jaar met CF die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie en die lumacaftor/ivacaftor kregen in klinische onderzoeken. Patiënten van 12 tot en met 17 jaar werden opgenomen in onderzoek 1 en 2.

Het veiligheidsprofiel voor deze pediatrische patiënten komt over het algemeen overeen met dat voor volwassen patiënten.

Gegevens over de veiligheid op lange termijn afkomstig van een 96 weken durend vervolgonderzoek bij 57 patiënten van 2 jaar en ouder die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen kwamen in het algemeen overeen met het 24 weken durende hoofdonderzoek bij patiënten van 2 tot en met 5 jaar (onderzoek 8) en de veiligheidsgegevens bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar.



Gegevens over de veiligheid op lange termijn afkomstig van een 96 weken durend vervolgonderzoek bij 239 patiënten van 6 jaar en ouder die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen (onderzoek 9) kwamen in het algemeen overeen met de 24 weken durende hoofdonderzoeken bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar (onderzoek 6 en onderzoek 7).

Aanvullende bijwerkingen uit onderzoek 6 zijn opgenomen in Tabel 4.

#### *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen voor pediatrische patiënten van 2 tot en met 11 jaar* Hepatobiliaire bijwerkingen

Tijdens het 24 weken durende, *open-label*, klinische fase 3-onderzoek bij 58 patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar (onderzoek 6) was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 x ULN respectievelijk 5,3%, 8,8% en 19,3%. Geen enkele patiënt had totale bilirubinewaarden > 2 x ULN. Bij alle patiënten met transaminaseverhogingen werd de toediening van lumacaftor/ivacaftor gehandhaafd of na onderbreking met succes hervat, behalve bij 1 patiënt die definitief met de behandeling stopte.

Tijdens het 24 weken durende, placebogecontroleerde, klinische fase 3-onderzoek bij 204 patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar (onderzoek 7) was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 x ULN respectievelijk 1,0%, 4,9% en 12,6% bij de patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen en 2,0%, 3,0% en 7,9% bij de patiënten die placebo kregen. Geen enkele patiënt had totale bilirubinewaarden > 2 x ULN. Twee patiënten in de groep die lumacaftor/ivacaftor kreeg en twee patiënten in de placebogroep stopten definitief met de behandeling vanwege transaminaseverhogingen.

Tijdens het 24 weken durende, *open-label*, klinische fase 3-onderzoek bij 60 patiënten van 2 tot en met 5 jaar (onderzoek 8) was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) > 8, > 5 en > 3 x ULN respectievelijk 8,3% (5/60), 11,7% (7/60) en 15,0% (9/60). Geen enkele patiënt had totale bilirubinewaarden > 2 x ULN. Drie patiënten stopten definitief met de behandeling met lumacaftor/ivacaftor vanwege transaminaseverhogingen.

#### Respiratoire bijwerkingen

Tijdens het 24 weken durende, *open-label*, klinische fase 3-onderzoek (onderzoek 6) bij 58 patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar (gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> in de uitgangssituatie was 91,4) was de incidentie van respiratoire bijwerkingen 6,9% (4/58).

Tijdens het 24 weken durende, placebogecontroleerde, klinische fase 3-onderzoek (onderzoek 7) bij patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar (gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> in de uitgangssituatie was 89,8) was de incidentie van respiratoire bijwerkingen 18,4% bij patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen en 12,9% bij patiënten die placebo kregen. Tijdens seriële spirometriebeoordelingen na toediening werd bij het begin van de behandeling een daling in ppFEV<sub>1</sub> waargenomen. De absolute verandering van vóór toediening tot 4 tot 6 uur na toediening was -7,7 op dag 1 en -1,3 op dag 15 bij patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen. De daling na toediening was verdwenen in week 16.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**.

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor overdosering met lumacaftor/ivacaftor. De behandeling van een overdosering bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt.

Bijwerkingen die met een verhoogde incidentie van  $\geq 5\%$  optraden in de supratherapeutische doseringsperiode ten opzichte van de therapeutische doseringsperiode waren hoofdpijn, gegeneraliseerde rash en verhoogde transaminase.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige respiratoire middelen; ATC-code: R07AX30

#### Werkingsmechanisme

Het CFTR-eiwit is een chloridekanaal dat aanwezig is op het oppervlak van epitheelcellen in meerdere organen. De *F508del*-mutatie beïnvloedt het CFTR-eiwit op meerdere manieren, voornamelijk door een defect te veroorzaken in cellulaire verwerking en cellulair transport waardoor de hoeveelheid CFTR op het celoppervlak afneemt. De geringe hoeveelheid *F508del*-CFTR die het celoppervlak bereikt, heeft weinig open kanalen (lage *channel-open probability*) (defecte 'channel-gating'). Lumacaftor is een CFTR-corrector die rechtstreeks inwerkt op het *F508del*-CFTR om de cellulaire verwerking en het cellulaire transport ervan te verbeteren, waardoor de hoeveelheid functioneel CFTR op het celoppervlak toeneemt. Ivacaftor versterkt de werking van CFTR en zorgt voor een toename in het chloridetransport door het aantal open kanalen (of 'gating') van het CFTR-eiwit aan het celoppervlak te vergroten. Het gecombineerde effect van lumacaftor en ivacaftor zorgt voor een toename van de hoeveelheid en werking van het *F508del*-CFTR op het celoppervlak, wat tot een toename in het transport van chloride-ionen leidt. De precieze mechanismen waarmee lumacaftor de cellulaire verwerking en het cellulaire transport van *F508del*-CFTR verbetert en ivacaftor het *F508del*-CFTR versterkt, zijn niet bekend.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Effecten op zweetchloride*

In een dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase 2-onderzoek bij patiënten met CF van 18 jaar en ouder werden de veranderingen in zweetchloride als gevolg van lumacaftor alleen of in combinatie met ivacaftor onderzocht. In dit onderzoek kregen 10 patiënten (homozygoot voor de *F508del*-CFTR-mutatie) gedurende 28 dagen alleen lumacaftor in een dosis van 400 mg elke 12 uur, waarna gedurende nog eens 28 dagen ivacaftor werd toegevoegd in een dosis van 250 mg elke 12 uur, terwijl 25 patiënten (homozygoot of heterozygoot voor *F508del*) placebo kregen. Het behandelingsverschil tussen lumacaftor alleen, in een dosis van 400 mg elke 12 uur, en placebo werd beoordeeld op basis van de gemiddelde verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot dag 28 en was statistisch significant bij -8,2 mmol/l (95%-BI: -14, -2). Het behandelingsverschil tussen de combinatie 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur en placebo werd beoordeeld op basis van de gemiddelde verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot dag 56 en was statistisch significant bij -11 mmol/l (95%-BI: -18, -4).

In onderzoek 7 (zie Klinische werkzaamheid en veiligheid) was bij patiënten van 6 tot en met 11 jaar die homozygoot waren voor de *F508del*-CFTR-mutatie, het behandelingsverschil (kleinste kwadratengemiddelde) in zweetchloride voor de absolute verandering in week 24 vergeleken met placebo -24,9 mmol/l (nominale  $P < 0,0001$ ). Het behandelingsverschil (kleinste kwadratengemiddelde) in zweetchloride voor de gemiddelde absolute verandering op dag 15 en in week 4 vergeleken met placebo was -20,8 mmol/l (95%-BI: -23,4; -18,2; nominale  $P < 0,0001$ ).

In onderzoek 8 bedroeg bij patiënten van 2 tot en met 5 jaar die homozygoot waren voor de *F508del*-CFTR-mutatie de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride binnen de groep vanaf de uitgangssituatie tot week 24 -31,7 mmol/l (95%-BI: -35,7; -27,6). Daarnaast was de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf week 24 tot week 26 na de 2 weken durende wash-outperiode (om de *off-drug* respons te beoordelen) een stijging van 33,0 mmol/l (95%-BI: 28,9; 37,1; nominale  $P < 0,0001$ ), wat overeenkomt met een herstel van de uitgangssituatie na wash-out van

de behandeling. In week 24 had 16% van de kinderen een afname in zweetchloride tot onder 60 mmol/l en was er geen enkele afname tot onder 30 mmol/l.

#### *Veranderingen in FEV<sub>1</sub>*

Veranderingen in ppFEV<sub>1</sub> als gevolg van lumacaftor alleen of in combinatie met ivacaftor werden ook onderzocht in het dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2-onderzoek bij patiënten met CF van 18 jaar en ouder. Het behandelingsverschil tussen 400 mg lumacaftor alleen elke 12 uur en placebo beoordeeld als gemiddelde absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> bedroeg -4,6 procentpunten (95%-BI: -9,6; 0,4) vanaf de uitgangssituatie tot dag 28; 4,2 procentpunten (95%-BI: -1,3; 9,7) vanaf de uitgangssituatie tot dag 56 en 7,7 procentpunten (95%-BI: 2,6; 12,8; statistisch significant) vanaf dag 28 tot dag 56 (na toevoeging van ivacaftor aan lumacaftor in monotherapie).

#### *Verlaging van de hartfrequentie*

Tijdens de 24 weken durende, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken werd op dag 1 en dag 15 ongeveer 4 tot 6 uur na toediening een maximale verlaging van de gemiddelde hartfrequentie van 6 slagen/minuut ten opzichte van de uitgangssituatie waargenomen. In deze onderzoeken werd de hartfrequentie na dag 15 niet gecontroleerd in de periode na toediening. Bij patiënten die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld, varieerde de verandering in gemiddelde hartfrequentie voorafgaand aan toediening vanaf week 4 tussen 1 en 2 slagen/minuut onder de uitgangswaarde. Het percentage patiënten met een hartfrequentie < 50 slagen/minuut tijdens de behandeling bedroeg 11% bij patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen en 4,9% bij patiënten die placebo kregen.

#### *Elektrofysiologie van het hart*

In een grondig, klinisch onderzoek met betrekking tot de QT-tijd werden er geen betekenisvolle veranderingen in de QTc-tijd of bloeddruk waargenomen met 600 mg lumacaftor eenmaal daags/250 mg ivacaftor elke 12 uur en 1.000 mg lumacaftor eenmaal daags/450 mg ivacaftor elke 12 uur.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Onderzoeken bij patiënten met CF in de leeftijd van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen*

De werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met CF die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen werd onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met 1.108 klinisch stabiele CF-patiënten van wie 737 patiënten gerandomiseerd werden naar en behandeld met lumacaftor/ivacaftor. In beide onderzoeken werden de patiënten in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar 600 mg lumacaftor eenmaal daags/250 mg ivacaftor elke 12 uur, 400 mg lumacaftor elke 12 uur/250 mg ivacaftor elke 12 uur of placebo. Gedurende 24 weken namen de patiënten het onderzoeksgeneesmiddel in met vetbevattend voedsel naast hun voorgeschreven CF-behandeling (bijv. bronchodilatantia, inhalatieantibiotica, dornase alfa en hypertone zoutoplossing). De patiënten in deze onderzoeken kwamen in aanmerking voor deelname aan een geblindeerd vervolgonderzoek.

In onderzoek 1 werden 549 patiënten met CF van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 25,1 jaar) onderzocht die bij de screening een procent voorspelde FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) tussen 40-90 (gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> 60,7 in de uitgangssituatie [bereik: 31,1 tot 94,0]) hadden. In onderzoek 2 werden 559 patiënten van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 25,0 jaar) onderzocht die bij de screening een ppFEV<sub>1</sub> tussen 40-90 (gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> 60,5 in de uitgangssituatie [bereik: 31,3 tot 99,8]) hadden. Patiënten met een voorgeschiedenis van kolonisatie met organismen zoals *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* of *Mycobacterium abscessus*, of met 3 of meer abnormale leverfunctietesten (ALAT, ASAT, AF, GGT  $\geq$  3 maal de ULN of totale bilirubine  $\geq$  2 maal de ULN) werden uitgesloten.

In beide onderzoeken was het primaire eindpunt voor de werkzaamheid de absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot week 24. Andere variabelen voor de werkzaamheid waren de relatieve verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie, de absolute verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie, de absolute verandering in respiratoir domein van de CFQ-R vanaf de uitgangssituatie, het percentage patiënten dat  $\geq$  5% relatieve verandering in ppFEV<sub>1</sub> bereikte vanaf de

uitgangssituatie tot week 24 en het aantal pulmonale exacerbaties (waaronder die waarvoor hospitalisatie of intraveneuze antibioticatherapie noodzakelijk is) tot en met week 24.

In beide onderzoeken leidde de behandeling met lumacaftor/ivacaftor tot een statistisch significante verbetering in ppFEV<sub>1</sub> (Tabel 5). De gemiddelde verbetering in ppFEV<sub>1</sub> trad snel op (dag 15) en bleef gedurende de behandelingsperiode van 24 weken behouden. Op dag 15 was het behandelingsverschil tussen 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie 2,51 procentpunten in de samengevoegde onderzoeken 1 en 2 ( $P < 0,0001$ ). De verbeteringen in ppFEV<sub>1</sub> werden waargenomen ongeacht leeftijd, ziekte-intensiteit, geslacht en geografisch gebied. Aan de fase 3-onderzoeken met lumacaftor/ivacaftor namen 81 patiënten deel met een ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$  in de uitgangssituatie. Het behandelingsverschil in deze subgroep was vergelijkbaar met het verschil dat werd waargenomen bij patiënten met een ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40$ . In de samengevoegde onderzoeken 1 en 2 was het behandelingsverschil tussen 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur en placebo voor de gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot week 24 3,39 procentpunten ( $P = 0,0382$ ) voor patiënten met een ppFEV<sub>1</sub>  $< 40$  en 2,47 procentpunten ( $P < 0,0001$ ) voor patiënten met een ppFEV<sub>1</sub>  $\geq 40$ .

**Tabel 5: Samenvatting van de primaire en belangrijkste secundaire uitkomsten in onderzoek 1 en onderzoek 2\***

		Onderzoek 1		Onderzoek 2		Samengevoegd (onderzoek 1 en onderzoek 2)	
		Placebo (n=184)	400 mg LUM elke 12 uur/250 mg IVA elke 12 uur (n=182)	Placebo (n=187)	400 mg LUM elke 12 uur/250 mg IVA elke 12 uur (n=187)	Placebo (n=371)	400 mg LUM elke 12 uur/250 mg IVA elke 12 uur (n=369)
<b>Absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> in week 24 (procentpunten)</b>	Behandelings- verschil	–	2,41 ( $P = 0,0003$ ) <sup>†</sup>	–	2,65 ( $P = 0,0011$ ) <sup>†</sup>	–	2,55 ( $P < 0,0001$ )
	Verandering binnen de groep	-0,73 ( $P = 0,2168$ )	1,68 ( $P = 0,0051$ )	-0,02 ( $P = 0,9730$ )	2,63 ( $P < 0,0001$ )	-0,39 ( $P < 0,3494$ )	2,16 ( $P < 0,0001$ )
<b>Relatieve verandering in ppFEV<sub>1</sub> in week 24 (%)</b>	Behandelings- verschil	–	4,15 ( $P = 0,0028$ ) <sup>†</sup>	–	4,69 ( $P = 0,0009$ ) <sup>†</sup>	–	4,4 ( $P < 0,0001$ )
	Verandering binnen de groep	-0,85 ( $P = 0,3934$ )	3,3 ( $P = 0,0011$ )	0,16 ( $P = 0,8793$ )	4,85 ( $P < 0,0001$ )	-0,34 ( $P = 0,6375$ )	4,1 ( $P < 0,0001$ )
<b>Absolute verandering in BMI in week 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Behandelings- verschil	–	0,13 ( $P = 0,1938$ )	–	0,36 ( $P < 0,0001$ ) <sup>†</sup>	–	0,24 ( $P = 0,0004$ )
	Verandering binnen de groep	0,19 ( $P = 0,0065$ )	0,32 ( $P < 0,0001$ )	0,07 ( $P = 0,2892$ )	0,43 ( $P < 0,0001$ )	0,13 ( $P = 0,0066$ )	0,37 ( $P < 0,0001$ )
<b>Absolute verandering in de score voor respiratoir domein van de CFQ-R in week 24 (punten)</b>	Behandelings- verschil	–	1,5 ( $P = 0,3569$ )	–	2,9 ( $P = 0,0736$ )	–	2,2 ( $P = 0,0512$ )
	Verandering binnen de groep	1,1 ( $P = 0,3423$ )	2,6 ( $P = 0,0295$ )	2,8 ( $P = 0,0152$ )	5,7 ( $P < 0,0001$ )	1,9 ( $P = 0,0213$ )	4,1 ( $P < 0,0001$ )
<b>Percentage patiënten met <math>\geq 5\%</math> relatieve verandering in ppFEV<sub>1</sub> in week 24</b>	%	25%	32%	26%	41%	26%	37%
	Oddsratio	–	1,43 ( $P = 0,1208$ )	–	1,90 ( $P = 0,0032$ )	–	1,66 ( $P = 0,0013$ )
<b>Aantal pulmonale exacerbaties t/m week 24</b>	aantal voorvallen (percentage voor 48 weken)	112 (1,07)	73 (0,71)	139 (1,18)	79 (0,67)	251 (1,14)	152 (0,70)
	Relatief percentage	–	0,66 ( $P = 0,0169$ )	–	0,57 ( $P = 0,0002$ )	–	0,61 ( $P < 0,0001$ )

\*In elk onderzoek werd binnen elke actieve behandelingsgroep een hiërarchische testprocedure uitgevoerd voor de primaire en secundaire eindpunten ten opzichte van placebo. Voor statistische significantie was bij elke stap  $P \leq 0,0250$  vereist en moesten alle voorgaande testen eveneens dit significantieniveau hebben bereikt.

<sup>†</sup>Toont statistische significantie die bevestigd werd in de hiërarchische testprocedure.

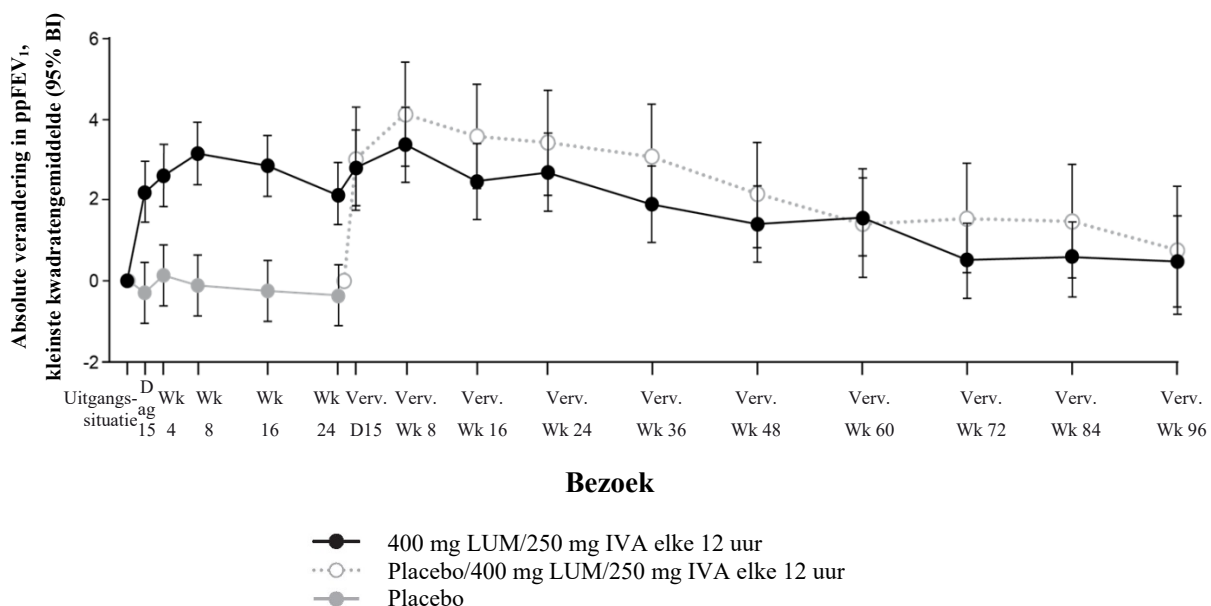
In week 24 was het percentage patiënten bij wie geen pulmonale exacerbatie optrad significant hoger bij patiënten die met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld ten opzichte van placebo. In de samengevoegde analyse was het relatieve percentage van exacerbaties tot en met week 24 bij proefpersonen die met lumacaftor/ivacaftor (400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur; n=369) werden behandeld 0,61 ( $P < 0,0001$ ), wat een daling van 39% betekent in vergelijking met placebo. Het percentage voorvallen per jaar, herleid tot 48 weken, bedroeg 0,70 in de groep die lumacaftor/ivacaftor kreeg en 1,14 in de placebogroep. De behandeling met lumacaftor/ivacaftor verminderde het risico op exacerbaties waarvoor hospitalisatie vereist is met 61% aanzienlijk ten opzichte van placebo (relatief percentage = 0,39;  $P < 0,0001$ ; percentage voorvallen in 48 weken 0,17 voor lumacaftor/ivacaftor en 0,45 voor placebo) en verminderde het aantal exacerbaties waarvoor behandeling met intraveneuze antibiotica vereist is met 56% (relatief percentage = 0,44;  $P < 0,0001$ ; percentage voorvallen in 48 weken 0,25 voor lumacaftor/ivacaftor en 0,58 voor placebo). Deze resultaten werden niet als statistisch significant beschouwd in het kader van de testhiërarchie voor de afzonderlijke onderzoeken.

#### *Vervolgonderzoek naar veiligheid en werkzaamheid op lange termijn*

Onderzoek 3 was een multicentrisch, fase 3-vervolgonderzoek met parallelle groepen met CF-patiënten in de leeftijd van 12 jaar en ouder die aan onderzoek 1 of onderzoek 2 hadden deelgenomen. Dit vervolgonderzoek was ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met lumacaftor/ivacaftor te beoordelen. Van de 1.108 patiënten die in onderzoek 1 of onderzoek 2 een behandeling hadden gekregen, werden er 1.029 (93%) in onderzoek 3 opgenomen en kregen daarin een actieve behandeling (600 mg lumacaftor eenmaal daags/250 mg ivacaftor elke 12 uur of 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur) gedurende maximaal nog eens 96 weken (d.w.z. maximaal 120 weken in totaal). In de primaire werkzaamheidsanalyse van dit vervolgonderzoek werden gegevens tot week 72 van onderzoek 3 opgenomen, met een gevoeligheidsanalyse waarin gegevens tot week 96 van onderzoek 3 werden opgenomen.

Patiënten die in onderzoek 1 of onderzoek 2 met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld, toonden een effect dat werd behouden ten opzichte van de uitgangswaarde na een aanvullende behandelperiode van 96 weken in onderzoek 3. Voor patiënten die waren overgeschakeld van placebo naar actieve behandeling werden veranderingen gezien die vergelijkbaar zijn met de veranderingen die werden waargenomen bij patiënten die in onderzoek 1 of onderzoek 2 met lumacaftor/ivacaftor werden behandeld (zie Tabel 5). De resultaten van onderzoek 3 worden weergegeven in Figuur 1 en Tabel 6.

**Figuur 1. Absolute verandering in procent voorspelde FEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie bij elk bezoek<sup>†</sup>**



<sup>†</sup> Afkomstig van onderzoek 1, 2 en 3.

**Tabel 6: Effect van lumacaftor/ivacaftor op lange termijn in onderzoek 3\***

Uitgangssituatie en eindpunt	Placebo overgeschakeld naar 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur (n=176)**			400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur (n=369)†		
	Gemiddelde (SD)	Kleinste kwadraten- gemiddelde (95% BI)	P-waarde	Gemiddelde (SD)	Kleinste kwadraten- gemiddelde (95% BI)	P-waarde
<b>ppFEV<sub>1</sub> in de uitgangssituatie‡</b>	60,2 (14,7)			60,5 (14,1)		
<b>Absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie (procentpunten)</b>						
Vervolgonderzoek week 72		(n=134) 1,5 (0,2; 2,9)	0,0254		(n=273) 0,5 (-0,4; 1,5)	0,2806
Vervolgonderzoek week 96		(n=75) 0,8 (-0,8; 2,3)	0,3495		(n=147) 0,5 (-0,7; 1,6)	0,4231
<b>Relatieve verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie (%)</b>						
Vervolgonderzoek week 72		(n=134) 2,6 (0,2; 5,0)	0,0332		(n=273) 1,4 (-0,3; 3,2)	0,1074
Vervolgonderzoek week 96		(n=75) 1,1 (-1,7; 3,9)	0,4415		(n=147) 1,2 (-0,8; 3,3)	0,2372
<b>BMI in de uitgangssituatie (kg/m<sup>2</sup>)‡</b>	20,9 (2,8)			21,5 (3,0)		
<b>Absolute verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Vervolgonderzoek week 72		(n=145) 0,62 (0,45; 0,79)	< 0,0001		(n=289) 0,69 (0,56; 0,81)	< 0,0001
Vervolgonderzoek week 96		(n=80) 0,76 (0,56; 0,97)	< 0,0001		(n=155) 0,96 (0,81; 1,11)	< 0,0001
<b>Score voor respiratoir domein van de CFQ-R in de uitgangssituatie (punten)*</b>	70,4 (18,5)			68,3 (18,0)		
<b>Absolute verandering in score voor respiratoir domein van de CFQ-R (punten)</b>						
Vervolgonderzoek week 72		(n=135) 3,3 (0,7; 5,9)	0,0124		(n=269) 5,7 (3,8; 7,5)	< 0,0001
Vervolgonderzoek week 96		(n=81) 0,5 (-2,7; 3,6)	0,7665		(n=165) 3,5 (1,3; 5,8)	0,0018

Uitgangssituatie en eindpunt	Placebo overgeschakeld naar 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur (n=176)**			400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur (n=369)†		
	Gemiddelde (SD)	Kleinste kwadraten- gemiddelde (95% BI)	P-waarde	Gemiddelde (SD)	Kleinste kwadraten- gemiddelde (95% BI)	P-waarde
<b>Aantal pulmonale exacerbaties (voorvallen) ** † ***</b>						
Aantal voorvallen per patiëntjaar (95% BI) (percentage per 48 weken)		0,69 (0,56; 0,85)			0,65 (0,56; 0,75)	
Aantal voorvallen waarvoor hospitalisatie vereist is per patiëntjaar (95% BI) (percentage per 48 weken)		0,30 (0,22; 0,40)			0,24 (0,19; 0,29)	
Aantal voorvallen waarvoor intraveneuze antibiotica vereist is per patiëntjaar (95% BI) (percentage per 48 weken)		0,37 (0,29; 0,49)			0,32 (0,26; 0,38)	

\* In totaal voltooide 82% (421 van de 516 patiënten die in aanmerking kwamen) 72 weken van dit onderzoek; 42% voltooide 96 weken. De meeste patiënten verlieten het onderzoek om andere redenen dan veiligheid.

\*\* Voor patiënten die uit onderzoek 1 en 2 kwamen (placebo naar lumacaftor/ivacaftorgroep) bedroeg de totale blootstelling maximaal 96 weken. De presentatie van de doseringsgroep met 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur, komt overeen met de aanbevolen dosering.

\*\*\* Het percentage voorvallen per patiëntjaar werd herleid tot 48 weken.

† Voor patiënten die uit onderzoek 1 en 2 kwamen (lumacaftor/ivacaftor naar lumacaftor/ivacaftorgroep) bedroeg de totale blootstelling maximaal 120 weken. De presentatie van de doseringsgroep met 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur komt overeen met de aanbevolen dosering.

‡ De uitgangssituatie voor de groep die van placebo overschakelde naar 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur was de uitgangssituatie voor onderzoek 3. De uitgangssituatie voor de groep met 400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur was de uitgangssituatie voor onderzoek 1 en 2.

#### *Onderzoek bij CF-patiënten die heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen*

Onderzoek 4 was een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek met 125 CF-patiënten van 18 jaar en ouder met een ppFEV<sub>1</sub> van 40-90 die de F508del-mutatie op één allel hebben en die een tweede allel hebben met een mutatie die naar verwachting tot een gebrek aan CFTR-productie leidt of een CFTR dat *in vitro* niet op ivacaftor reageert.

De patiënten kregen ofwel lumacaftor/ivacaftor (n=62) ofwel placebo (n=63) naast hun voorgeschreven CF-behandeling. Het primaire eindpunt was de verbetering in longfunctie bepaald op basis van de gemiddelde absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot dag 56. Vergeleken met placebo, leidde de behandeling met lumacaftor/ivacaftor bij CF-patiënten die heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen noch tot een significante verbetering in ppFEV<sub>1</sub> (behandelingsverschil 0,60 [P = 0,5978]) noch tot een betekenisvolle verbetering in BMI of gewicht (zie rubriek 4.4).

#### *Onderzoeken bij patiënten met CF in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen*

Onderzoek 7 was een 24 weken durend, placebogecontroleerd, klinisch fase 3-onderzoek bij 204 patiënten met CF in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar (gemiddelde leeftijd 8,8 jaar). In onderzoek 7 werden proefpersonen onderzocht met een longklaringsindex (LCI<sub>2,5</sub>) ≥ 7,5 bij het initiële screeningsbezoek (gemiddelde LCI<sub>2,5</sub> 10,28 in de uitgangssituatie [bereik: 6,55 tot 16,38]) en een ppFEV<sub>1</sub> ≥ 70 bij de screening (gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> 89,8 in de uitgangssituatie [bereik: 48,6 tot 119,6]). De patiënten kregen ofwel 200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur (n=103) ofwel placebo (n=101) naast hun voorgeschreven CF-behandeling. Patiënten met 2 of meer abnormale

leverfunctietesten (ALAT, ASAT, AF, GGT  $\geq 3$  maal de ULN), of ALAT of ASAT  $> 5$  maal de ULN, of totale bilirubine  $> 2$  maal de ULN werden uitgesloten.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de absolute verandering in LCI<sub>2,5</sub> vanaf de uitgangssituatie tot week 24. De belangrijkste secundaire eindpunten waren de gemiddelde absolute verandering in zweethchloride vanaf de uitgangssituatie tot dag 15 en week 4 en week 24 (zie Farmacodynamische effecten), de absolute verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie tot week 24, de absolute verandering in respiratoir domein van de CFQ-R vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24. Deze resultaten worden weergegeven in Tabel 7 hieronder:

**Tabel 7: Samenvatting van de primaire en belangrijkste secundaire uitkomsten in onderzoek 7**

		<b>Placebo (n=101)</b>	<b>LUM 200 mg/IVA 250 mg elke 12 uur (n=103)</b>
<b>Primaire eindpunt</b>			
<b>Absolute verandering in longklaringsindex (LCI<sub>2,5</sub>) vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24</b>	Behandelingsverschil	–	-1,09 (P < 0,0001)
	Verandering binnen de groep	0,08 (P = 0,5390)	-1,01 (P < 0,0001)
<b>Belangrijkste secundaire eindpunten*</b>			
<b>Absolute verandering in BMI in week 24 (kg/m<sup>2</sup>)</b>	Behandelingsverschil	–	0,11 (P = 0,2522)
	Verandering binnen de groep	0,27 (P = 0,0002)	0,38 (P < 0,0001)
<b>Absolute verandering in de score voor respiratoir domein van de CFQ-R tot en met week 24 (punten)</b>	Behandelingsverschil	–	2,5 (P = 0,0628)
	Verandering binnen de groep	3,0 (P = 0,0035)	5,5 (P < 0,0001)

\* Onderzoek omvatte de belangrijkste secundaire en andere secundaire eindpunten.

De procent voorspelde FEV<sub>1</sub> werd ook onderzocht als een klinisch betekenisvol ander secundair eindpunt. Het behandelingsverschil voor absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was 2,4 (P = 0,0182) bij de patiënten die lumacaftor/ivacaftor kregen.

Patiënten met CF van 6 jaar en ouder uit onderzoek 6 en onderzoek 7 werden opgenomen in een fase 3, multicentrisch vervolgonderzoek (onderzoek 9). Dit vervolgonderzoek werd opgezet voor het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met lumacaftor/ivacaftor. Van de 262 patiënten die in onderzoek 6 of onderzoek 7 een behandeling hadden gekregen werden er 239 (91%) in het vervolgonderzoek opgenomen en kregen daarin een actieve behandeling (patiënten 6 tot < 12 jaar oud kregen 200 mg lumacaftor/ 250 mg ivacaftor elke 12 uur; patiënten  $\geq 12$  jaar oud kregen 400 mg lumacaftor/ 250 mg ivacaftor elke 12 uur) gedurende maximaal nog eens 96 weken (d.w.z. maximaal 120 weken in totaal) (zie rubriek 4.8). Secundaire werkzaamheidsresultaten en aantal voorvallen van pulmonale exacerbatie per patiëntjaar worden weergegeven in Tabel 8.



**Tabel 8: Effect van lumacaftor/ivacaftor op de lange termijn in onderzoek 9**

Uitgangssituatie en eindpunt	Placebo overgeschakeld naar lumacaftor/ivacaftor (P-L/I) (n = 96)*		Lumacaftor/ivacaftor – lumacaftor/ivacaftor (L/I-L/I) (n = 143)*	
	Gemiddelde (SD)	Kleinste kwadraten-gemiddelde (95% BI)	Gemiddelde (SD)	Kleinste kwadraten-gemiddelde (95% BI)
	n = 101		n = 128	
<b>Uitgangssituatie LCI<sub>2,5</sub>†**</b>	10,26 (2,24)		10,24 (2,42)	
<b>Absolute verandering in LCI<sub>2,5</sub> vanaf de uitgangssituatie</b>				
Vervolgonderzoek week 96		(n = 69) -0,86 (-1,33; -0,38)		(n = 88) -0,85 (-1,25; -0,45)
	n = 101		n = 161	
<b>BMI in de uitgangssituatie (kg/m<sup>2</sup>)‡</b>	16,55 (1,96)		16,56 (1,77)	
<b>Absolute verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Vervolgonderzoek week 96		(n = 83) 2,04 (1,77; 2,31)		(n = 130) 1,78 (1,56; 1,99)
	n = 78		n = 135	
<b>Score voor respiratoir domein van de CFQ-R in de uitgangssituatie (punten)‡</b>	77,1 (15,5)		78,5 (14,3)	
<b>Absolute verandering in score voor respiratoir domein van de CFQ-R (punten)</b>				
Vervolgonderzoek week 96		(n = 65) 6,6 (3,1; 10,0)		(n = 108) 7,4 (4,8; 10,0)
<b>Aantal pulmonale exacerbaties (voorvallen) (onderzoek 7 FAS en ROS)†</b>				
Aantal voorvallen per patiëntjaar (95% BI)		n = 96 0,30 (0,21; 0,43)		n = 103 0,45 (0,33; 0,61)

\*Patiënten die werden behandeld met placebo in onderzoek 7 (n = 96) en overschakelden naar actieve LUM/IVA behandeling in het vervolgonderzoek (P-L/I). Patiënten die werden behandeld met LUM/IVA in hetzij het hoofdonderzoek [onderzoek 6 (n = 49) of onderzoek 7 (n = 94)] en de actieve LUM/IVA behandeling voortzetten in het vervolgonderzoek (L/I-L/I).

‡Uitgangssituatie voor beide groepen (P-L/I en L/I-L/I) was de uitgangssituatie in onderzoek 6 en onderzoek 7 (hoofdonderzoek) en de corresponderende n heeft betrekking op de analyseset in het hoofdonderzoek.

\*\*Het LCI-subonderzoek omvatte 117 patiënten in de L/I-L/I groep en 96 patiënten in de P-L/I groep.

†FAS = volledige analyseset (n = 103) omvat patiënten die L/I hebben ontvangen in onderzoek 7 en in onderzoek 9, beoordeeld over de cumulatieve onderzoeksperiode voor L/I; ROS = vervolgset (n = 96) omvat patiënten die placebo hebben ontvangen in onderzoek 7 en L/I in onderzoek 9, beoordeeld over de huidige onderzoeksperiode voor onderzoek 9.

*Onderzoek 8: onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid bij pediatrische patiënten met CF van 2 tot en met 5 jaar die homozygoot zijn voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen*

In onderzoek 8 werden 60 patiënten van 2 tot en met 5 jaar beoordeeld bij de screening (gemiddelde leeftijd in de uitgangssituatie 3,7 jaar). Op basis van hun gewicht bij de screening kregen de patiënten gedurende 24 weken naast hun voorgeschreven CF-behandeling elke 12 uur granulaat gemengd met voedsel toegediend, in een dosis van 100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor granulaat voor patiënten met een gewicht van minder dan 14 kg (n = 19) of 150 mg lumacaftor/188 mg ivacaftor voor patiënten met een gewicht van 14 kg of meer (n = 41). Om de *off-drug* effecten te beoordelen, kwamen de

patiënten na een wash-outperiode van 2 weken terug voor een controlebezoek ter beoordeling van de veiligheid.

De secundaire eindpunten waren de absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot week 24 en de absolute verandering in zweetchloride vanaf week 24 tot week 26 (zie Farmacodynamische effecten), naast de eindpunten vermeld in Tabel 9. De klinische relevantie van de grootte van deze veranderingen bij kinderen van 2 tot en met 5 jaar met cystische fibrose is niet duidelijk vastgesteld bij behandeling op langere termijn.

**Tabel 9: Samenvatting van de secundaire uitkomsten in onderzoek 8**

Secundaire eindpunten*	LUM/IVA
Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in body-mass index (BMI)	n = 57 0,27 95%-BI: 0,07; 0,47; P = 0,0091
Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in z-score voor BMI-volgens-leeftijd	n = 57 0,29 95%-BI: 0,14; 0,45; P = 0,0003
Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in gewicht (kg)	n = 57 1,4 95%-BI: 1,2; 1,7; P < 0,0001
Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in z-score voor gewicht-volgens-leeftijd	n = 57 0,26 95%-BI: 0,15; 0,38; P < 0,0001
Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in lengte (cm)	n = 57 3,6 95%-BI: 3,3; 3,9; P < 0,0001
Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in z-score voor lengte-volgens-leeftijd	n = 57 0,09 95%-BI: 0,02; 0,15; P = 0,0104
Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in fecale elastase-1 (FE-1) -concentratie (µg/g)**	n = 35 52,6 95%-BI: 22,5; 82,7; P = 0,0012
LCI <sub>2,5</sub>	n = 17 -0,58 95%-BI: -1,17; 0,02; P = 0,0559

Opmerking: P-waarden in de tabel zijn nominaal.

\* Voor de vermelde eindpunten is de absolute verandering vanaf de uitgangssituatie de gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot week 24.

\*\* Alle patiënten hadden pancreasinsufficiëntie in de uitgangssituatie. Drie van de 48 patiënten die in de uitgangssituatie fecale elastase-1-waarden van < 100 µg/g hadden, bereikten een waarde van ≥ 200 µg/g in week 24.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Orkambi in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met cystische fibrose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De blootstelling (AUC) aan lumacaftor is ongeveer tweemaal hoger bij gezonde, volwassen vrijwilligers vergeleken met de blootstelling bij patiënten met CF. De blootstelling aan ivacaftor is vergelijkbaar bij gezonde, volwassen vrijwilligers en patiënten met CF. Na tweemaaldaagse toediening werden de plasmaconcentraties van lumacaftor en ivacaftor bij *steady-state* bij gezonde proefpersonen over het algemeen na ongeveer 7 dagen behandeling bereikt, met een accumulatie

van ongeveer 1,9 voor lumacaftor. De blootstelling aan ivacaftor bij *steady-state* is lager dan die op dag 1 vanwege het inductie-effect van lumacaftor op CYP3A (zie rubriek 4.5).

Na orale toediening van 400 mg lumacaftor elke 12 uur/250 mg ivacaftor elke 12 uur in gevoede toestand bedroegen de gemiddelde ( $\pm$ SD)  $AUC_{0-12u}$  en  $C_{max}$  bij *steady-state* respectievelijk 198 (64,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  en 25,0 (7,96)  $\mu\text{g/ml}$  voor lumacaftor en respectievelijk 3,66 (2,25)  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  en 0,602 (0,304)  $\mu\text{g/ml}$  voor ivacaftor. Na orale toediening van ivacaftor alleen in een dosis van 150 mg elke 12 uur in gevoede toestand, bedroegen de gemiddelde ( $\pm$ SD)  $AUC_{0-12u}$  en  $C_{max}$  bij *steady-state* respectievelijk 9,08 (3,20)  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  en 1,12 (0,319)  $\mu\text{g/ml}$ .

### Absorptie

Na meerdere orale doses lumacaftor nam de blootstelling aan lumacaftor over het algemeen proportioneel toe met de dosis in het bereik van 50 mg tot 1.000 mg elke 24 uur. De blootstelling aan lumacaftor nam ongeveer tweevoudig toe bij innemen met vetbevattend voedsel in vergelijking met nuchtere toestand. De mediane (bereik)  $t_{max}$  van lumacaftor is ongeveer 4,0 uur (2,0; 9,0) in gevoede toestand.

Na toediening van meerdere orale doses ivacaftor in combinatie met lumacaftor, nam de blootstelling aan ivacaftor over het algemeen toe met de dosis van 150 mg elke 12 uur tot 250 mg elke 12 uur. De blootstelling aan ivacaftor bij de combinatie met lumacaftor, nam bij gezonde vrijwilligers ongeveer drievoudig toe bij innemen met vetbevattend voedsel. Daarom moet lumacaftor/ivacaftor met vetbevattend voedsel worden ingenomen. De mediane (bereik)  $t_{max}$  van ivacaftor is ongeveer 4,0 uur (2,0; 6,0) in gevoede toestand.

### Distributie

Lumacaftor bindt zich voor ongeveer 99% aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Na orale toediening van 400 mg elke 12 uur bij CF-patiënten in gevoede toestand werden de gebruikelijke schijnbare distributievolumes voor het centrale en perifere compartiment [variatiecoëfficiënt als percentage (CV)] geschat op respectievelijk 23,5 l (48,7%) en 33,3 l (30,5%).

Ivacaftor bindt zich voor ongeveer 99% aan plasma-eiwitten, voornamelijk alfa-1-zuur glycoproteïne en albumine. Na orale toediening van 250 mg ivacaftor elke 12 uur in combinatie met lumacaftor werden de gebruikelijke schijnbare distributievolumes voor het centrale en perifere compartiment (CV) geschat op respectievelijk 95,0 l (53,9%) en 201 l (26,6%).

*In-vitro*-onderzoeken tonen aan dat lumacaftor een substraat is van het ‘Breast Cancer Resistance Protein’ (BCRP).

### Biotransformatie

Lumacaftor wordt niet uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens en het merendeel van lumacaftor wordt onveranderd in de feces uitgescheiden. *In-vitro*- en *in-vivo*-gegevens tonen aan dat lumacaftor hoofdzakelijk via oxidatie en glucuronidering wordt gemetaboliseerd.

Ivacaftor wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens. *In-vitro*- en *in-vivo*-gegevens tonen aan dat ivacaftor hoofdzakelijk door CYP3A wordt gemetaboliseerd. M1 en M6 zijn de twee belangrijkste metabolieten van ivacaftor bij de mens. M1 heeft ongeveer een zesde van de sterkte van ivacaftor en wordt als farmacologisch actief beschouwd. M6 heeft minder dan een vijftigste van de sterkte van ivacaftor en wordt niet als farmacologisch actief beschouwd.

### Eliminatie

Na orale toediening van lumacaftor wordt het merendeel van lumacaftor (51%) onveranderd in de feces uitgescheiden. Er was een verwaarloosbare uitscheiding van lumacaftor in de urine als onveranderd geneesmiddel. De schijnbare terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer 26 uur. De

gebruikelijke schijnbare klaring, CL/F (CV), van lumacaftor werd geschat op 2,38 l/uur (29,4%) voor CF-patiënten.

Na orale toediening van ivacaftor alleen, wordt het merendeel van ivacaftor (87,8%) na metabole omzetting geëlimineerd in de feces. Er was een verwaarloosbare uitscheiding van ivacaftor in de urine als onveranderd geneesmiddel. Bij gezonde proefpersonen bedraagt de halfwaardetijd van ivacaftor in combinatie met lumacaftor ongeveer 9 uur. De gebruikelijke CL/F (CV) van ivacaftor in combinatie met lumacaftor werd geschat op 25,1 l/uur (40,5%) voor CF-patiënten.

### Speciale populaties

#### *Leverfunctiestoornis*

Na meerdere doses lumacaftor/ivacaftor gedurende 10 dagen vertoonden proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, score 7 tot 9) een hogere blootstelling ( $AUC_{0-12u}$  ongeveer 50% en  $C_{max}$  ongeveer 30%) vergeleken met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken. De invloed van een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A, score 5 tot 6) op de farmacokinetiek van lumacaftor toegediend in combinatie met ivacaftor is niet onderzocht, maar er wordt verwacht dat de toename in de blootstelling minder dan 50% bedraagt.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C, score 10 tot 15), maar de blootstelling is naar verwachting hoger dan bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

#### *Nierfunctiestoornis*

Er zijn geen farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd met lumacaftor/ivacaftor bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In een farmacokinetisch onderzoek bij de mens met lumacaftor alleen was er een minimale eliminatie van lumacaftor en metabolieten in de urine (slechts 8,6% van de totale radioactiviteit werd in de urine aangetroffen met 0,18% als onveranderde stamverbinding). In een farmacokinetisch onderzoek bij de mens met ivacaftor alleen was er een minimale eliminatie van ivacaftor en metabolieten in de urine (slechts 6,6% van de totale radioactiviteit werd in de urine aangetroffen). Een farmacokinetische populatieanalyse van de klaring versus creatinineklaring duidt niet op een tendens voor personen met een lichte en matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

#### *Ouderen*

De veiligheid en werkzaamheid van lumacaftor/ivacaftor bij patiënten van 65 jaar of ouder zijn niet vastgesteld.

#### *Geslacht*

Het effect van geslacht op de farmacokinetiek van lumacaftor werd onderzocht op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van gegevens afkomstig van klinische onderzoeken met lumacaftor toegediend in combinatie met ivacaftor. De resultaten duiden niet op een klinisch relevant verschil in de farmacokinetische parameters voor lumacaftor of ivacaftor tussen mannen en vrouwen. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig op basis van geslacht.

#### *Pediatrische patiënten*

De blootstellingen zijn vergelijkbaar tussen volwassenen en pediatrische patiënten op basis van (farmacokinetische) populatieanalyses zoals wordt weergegeven in Tabel 10 hieronder:

**Tabel 10: Gemiddelde (SD) blootstelling aan lumacaftor en ivacaftor volgens leeftijdsgroep**

Leeftijdsgroep	Dosis	Gemiddelde lumacaftor (SD) AUC <sub>ss</sub> (µg/ml*u)	Gemiddelde ivacaftor (SD) AUC <sub>ss</sub> (µg/ml*u)
Patiënten van 2 tot en met 5 jaar en een gewicht van minder dan 14 kg	100 mg lumacaftor/125 mg ivacaftor sachet elke 12 uur	180 (45,5)	5,92 (4,61)
Patiënten van 2 tot en met 5 jaar en een gewicht van 14 kg of meer	150 mg lumacaftor/188 mg ivacaftor sachet elke 12 uur	217 (48,6)	5,90 (1,93)
Patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar	200 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur	203 (57,4)	5,26 (3,08)
Patiënten in de leeftijd van 12 tot minder dan 18 jaar	400 mg lumacaftor/250 mg ivacaftor elke 12 uur	241 (61,4)	3,90 (1,56)

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Lumacaftor

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar het fototoxisch potentieel van lumacaftor. Een beoordeling van de beschikbare niet-klinische en klinische gegevens duidt echter niet op een fototoxisch risico.

#### Ivacaftor

Effecten bij onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen (respectievelijk > 25, > 45, en > 35 maal voor muizen, ratten en honden) dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld na toediening van ivacaftor in de vorm van Orkambi, zodat deze weinig relevant zijn voor klinisch gebruik. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

#### *Veiligheidsfarmacologie*

Ivacaftor veroorzaakte een concentratieafhankelijk remmend effect op de staartstromen van hERG (*human ether-à-go-go related gene*), met een IC<sub>15</sub> van 5,5 µM, vergeleken met de C<sub>max</sub> (1,5 µM) voor ivacaftor bij de therapeutische dosis voor lumacaftor/ivacaftor. Er werd echter geen door ivacaftor geïnduceerde verlenging van de QT-tijd waargenomen in een telemetrieonderzoek waarin honden eenmalige doses tot 60 mg/kg kregen of bij de ECG-metingen in onderzoeken bij herhaalde dosering met een maximale duur van 1 jaar met het dosisniveau van 60 mg/kg/dag bij honden (C<sub>max</sub> na 365 dagen = 36,2 tot 47,6 µM). Ivacaftor veroorzaakte een dosisgerelateerde, maar slechts tijdelijke verhoging in de bloeddrukparameters bij honden die eenmalige, orale doses tot 60 mg/kg kregen (zie rubriek 5.1).

#### *Zwangerschap en vruchtbaarheid*

Na orale toediening aan drachtige ratten en konijnen tijdens de organogenese van de foetale ontwikkeling was ivacaftor niet teratogeen bij doses van respectievelijk ongeveer 7 maal (blootstelling aan ivacaftor en metabolieten) en 46 maal het niveau van ivacaftor waaraan de mens wordt blootgesteld na toediening van lumacaftor/ivacaftor in therapeutische dosering. Bij maternaal toxische doses bij ratten veroorzaakte ivacaftor een daling van het foetaal lichaamsgewicht, een verhoogde incidentie van afwijkingen in cervicale ribben, hypoplastische ribben, golvende ribben en sternale onregelmatigheden, waaronder fusies. De betekenis van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

Ivacaftor verminderde vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij 200 mg/kg/dag (resulterend in blootstellingen van respectievelijk ongeveer 11 en 7 maal de blootstelling als gevolg van de maximale aanbevolen humane dosis ivacaftor in Orkambi op basis van de samengevoegde AUC's van ivacaftor en de metabolieten ervan, geëxtrapoleerd uit de blootstelling op dag 90 bij 150 mg/kg/dag in het 6 maanden durende onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering en de blootstelling op gestatiedag 17 in het pilotonderzoek met betrekking tot embryofoetale ontwikkeling bij deze diersoort) bij toediening aan vrouwelijke dieren vóór en tijdens het begin van de dracht. Er werden geen effecten op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen waargenomen bij  $\leq 100$  mg/kg/dag (resulterend in een blootstelling van respectievelijk ongeveer 8 en 5 maal de blootstelling als gevolg van de maximale aanbevolen humane dosis ivacaftor in Orkambi op basis van samengevoegde AUC's van ivacaftor en de metabolieten ervan, geëxtrapoleerd uit de blootstelling op dag 90 bij 100 mg/kg/dag in het 6 maanden durende onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering en de blootstelling op gestatiedag 17 in het onderzoek met betrekking tot embryofoetale ontwikkeling bij deze diersoort). Bij drachtige ratten en konijnen werd placentaire overdracht van ivacaftor waargenomen.

#### *Peri- en postnatale ontwikkeling*

Ivacaftor veroorzaakte geen ontwikkelingsafwijkingen bij de nakomelingen van drachtige ratten die een orale dosis van 100 mg/kg/dag kregen vanaf dracht tot en met geboorte en spenen (resulterend in een blootstelling van ongeveer 4 maal de blootstelling als gevolg van de maximale aanbevolen humane dosis ivacaftor in Orkambi op basis van samengevoegde AUC's van ivacaftor en de metabolieten ervan). Doses van meer dan 100 mg/kg/dag leidden tot overlevings- en lactatie-indexen die respectievelijk 92% en 98% van de controlewaarden bedroegen, evenals tot een daling in het lichaamsgewicht van de jongen.

#### *Jonge dieren*

Bij jonge ratten die ivacaftor kregen, werden bevindingen van cataract waargenomen bij doses van 0,32 maal de maximale aanbevolen humane dosis op basis van systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan bij gelijktijdige toediening met lumacaftor in de vorm van Orkambi. Er werd geen cataract waargenomen bij foetussen afkomstig van vrouwelijke ratten die tijdens de organogenese van de foetale ontwikkeling werden behandeld, bij rattenpups die in bepaalde mate waren blootgesteld via het innemen van melk vóór het spenen, of bij onderzoek met ivacaftor naar toxiciteit bij herhaalde dosering. De mogelijke relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

#### Lumacaftor en ivacaftor

Onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering waarin lumacaftor samen met ivacaftor werd toegediend, duidde niet op een speciaal risico voor mensen op het gebied van mogelijk additieve en/of synergistische toxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Cellulose, microkristallijn  
Croscarmellose-natrium  
Hypromellose-acetaat-succinaat  
Povidon (K30)  
Natriumlaurylsulfaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na het mengen is de stabiliteit van het mengsel gedurende één uur aangetoond.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Orkambi-granulaat is verpakt in een sachet van laminaatfolie [biaxiaal georiënteerd polyethyleentereftalaat/polyethyleen/folie/polyethyleen (BOPET/PE/Folie/PE)].

Verpakkingsgrootte van 56 (4 mapjes met 14 sachets per mapje) sachets.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2015  
Datum van laatste verlenging:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN  
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN  
DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN  
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<b>Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS)</b> De aanvrager moet een observationeel langetermijnonderzoek van 5 jaar met lumacaftor/ivacaftor uitvoeren bij patiënten met cystische fibrose, waarin ook microbiologische en klinische eindpunten (bijv. exacerbaties) worden opgenomen, volgens een goedgekeurd protocol. De aanvrager moet jaarlijkse analyses indienen van december 2017 tot 2020 en het eindrapport van het klinisch onderzoek tegen december 2021.	Eindrapport van het klinisch onderzoek december 2021
<b>Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES)</b> Op basis van een overeengekomen protocol moet de aanvrager een langetermijnonderzoek naar de werkzaamheid uitvoeren ter vergelijking van de ziekteprogressie bij kinderen met CF die homozygoot zijn voor <i>F508del-CFTR</i> en die 2 tot en met 5 jaar zijn op het moment dat de behandeling met Orkambi wordt opgestart, ten opzichte van de ziekteprogressie bij een gelijktijdig vergelijkbaar cohort van kinderen met CF die nog nooit behandeld zijn met Orkambi, naast een longitudinaal historisch cohort.	Tussentijdse analyse: december 2022  Eindrapport: december 2025

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten  
lumacaftor/ivacaftor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 100 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

112 filmomhulde tabletten (4 verpakkingen met 28 tabletten).

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

<b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

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

<b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

EU/1/15/1059/005

<b>13. PARTIJNUMMER</b>
-------------------------

Lot

<b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b>
---

<b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b>
----------------------------------

Orkambi 100/125 tabletten

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
---

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BINNENDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten  
lumacaftor/ivacaftor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 100 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

ma di woe don vrij zat zon

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

<b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

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

<b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

EU/1/15/1059/005

<b>13. PARTIJNUMMER</b>
-------------------------

Lot

<b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b>
---

<b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b>
----------------------------------

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
---

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
---



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orkambi 100 mg/125 mg tabletten  
lumacaftor/ivacaftor

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Ochtend

Avond

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS - ENKELVOUDIGE VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten  
lumacaftor/ivacaftor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 200 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

ma di woe don vrij zat zon

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

<b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

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

<b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

EU/1/15/1059/003 28 filmomhulde tabletten

<b>13. PARTIJNUMMER</b>
-------------------------

Lot

<b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b>
---

<b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b>
----------------------------------

Orkambi 200/125

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
---

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS - MEERVOUDIGE VERPAKKING –MET 'BLUE BOX'****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten  
lumacaftor/ivacaftor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 200 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Meervoudige verpakking: 112 (4 verpakkingen met 28) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING****10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

<b>11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

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

<b>12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN</b>
--

EU/1/15/1059/001 112 filmomhulde tabletten (4 verpakkingen met 28 tabletten)

<b>13. PARTIJNUMMER</b>
-------------------------

Lot

<b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b>
---

<b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b>
----------------------------------

Orkambi 200/125

<b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b>
---

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

<b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b>
---

PC  
SN  
NN

<b>GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD</b> <b>BINNENDOOS VOOR MEERVOUDIGE VERPAKKING</b>
---

**GEEN BLUE BOX**

<b>1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL</b>
-------------------------------------

Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten  
lumacaftor/ivacaftor

<b>2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)</b>
--

Elke tablet bevat 200 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

<b>3. LIJST VAN HULPSTOFFEN</b>
---------------------------------

<b>4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD</b>
---

28 filmomhulde tabletten  
Onderdeel van een meervoudige verpakking, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

<b>5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)</b>
---

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

ma di woe don vrij zat zon

<b>6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN</b>
--

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

<b>7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG</b>
--

<b>8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM</b>
----------------------------------

EXP

<b>9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING</b>
--

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1059/001 112 filmomhulde tabletten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orkambi 200 mg/125 mg tabletten  
lumacaftor/ivacaftor

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Ochtend

Avond



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS VOOR SACHET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orkambi 100 mg/125 mg granulaat in sachet  
lumacaftor/ivacaftor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk sachet met granulaat bevat 100 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat

56 sachets

4 afzonderlijke mapjes met 14 sachets per mapje

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Hier trekken om te openen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1059/006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Orkambi 100/125 granulaat

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**MAPJE VOOR SACHET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orkambi 100 mg/125 mg granulaat in sachet  
lumacaftor/ivacaftor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk sachet met granulaat bevat 100 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat

14 sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

**Gebruiksaanwijzing**

- Gebruikelijke dosis: neem **elke 12 uur één sachet** met ORKAMBI granulaat in.
- Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml zacht voedsel of vloeistof, aangepast aan de leeftijd, op of beneden kamertemperatuur. Eet of drink dit helemaal op. Binnen één uur na het mengen gebruiken, net vóór of na een vetbevattende maaltijd of snack.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Ochtend

Avond

Gebruik alle doses voor 7 dagen voordat u aan een nieuw mapje begint.

ma di woe don vrij zat zon

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1059/006

**13. PARTIJNUMMER**

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHETS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Orkambi 100 mg/125 mg granulaat  
lumacaftor/ivacaftor

Oraal gebruik

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****OMDOOS VOOR SACHET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orkambi 150 mg/188 mg granulaat in sachet  
lumacaftor/ivacaftor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk sachet met granulaat bevat 150 mg lumacaftor en 188 mg ivacaftor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat

56 sachets

4 afzonderlijke mapjes met 14 sachets per mapje

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Hier trekken om te openen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1059/007

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Orkambi 150/188

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**MAPJE VOOR SACHET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Orkambi 150 mg/188 mg granulaat in sachet  
lumacaftor/ivacaftor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk sachet met granulaat bevat 150 mg lumacaftor en 188 mg ivacaftor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat

14 sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

**Gebruiksaanwijzing**

- Gebruikelijke dosis: neem **elke 12 uur één sachet** met ORKAMBI granulaat in.
- Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml zacht voedsel of vloeistof, aangepast aan de leeftijd, op of beneden kamertemperatuur. Eet of drink dit helemaal op. Binnen één uur na het mengen gebruiken, net vóór of na een vetbevattende maaltijd of snack.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Ochtend

Avond

Gebruik alle doses voor 7 dagen voordat u aan een nieuw mapje begint.

ma di woe don vrij zat zon

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**



**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1059/007

**13. PARTIJNUMMER**

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHETS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Orkambi 150 mg/188 mg granulaat  
lumacaftor/ivacaftor

Oraal gebruik

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten**

**Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten**

lumacaftor/ivacaftor

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geeft dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Orkambi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Orkambi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Orkambi bevat twee werkzame stoffen, lumacaftor en ivacaftor. Het is een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de langdurige behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder die een bepaalde verandering (een *F508del*-mutatie genaamd) hebben in het gen voor een eiwit dat cystische fibrose transmembraanconductieregulator (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - CFTR) wordt genoemd. Dit eiwit speelt een belangrijke rol bij de regulering van de afvoer van slijm in de longen. Mensen met deze mutatie maken een abnormaal CFTR-eiwit aan. Cellen bevatten twee kopieën van het *CFTR*-gen. Orkambi wordt gebruikt bij patiënten bij wie beide kopieën door de *F508del*-mutatie zijn aangetast (homozygoten).

Lumacaftor en ivacaftor zorgen er samen voor dat het abnormale CFTR-eiwit beter gaat werken. Lumacaftor verhoogt de hoeveelheid CFTR die beschikbaar komt en ivacaftor helpt ervoor te zorgen dat het abnormale eiwit normaler werkt.

Orkambi helpt u mogelijk bij het ademen door uw longfunctie te verbeteren. Mogelijk merkt u ook dat uw gewicht gemakkelijker toeneemt.

### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Orkambi mag alleen worden gebruikt door patiënten **die twee kopieën van de F508del-mutatie in hun CFTR-gen hebben**.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt als men u heeft meegedeeld dat u een **lever- of nierziekte** heeft. Het is mogelijk dat uw arts uw dosis Orkambi moet aanpassen.

Bij sommige mensen die Orkambi gebruiken, zijn vaak afwijkende resultaten van leverbloedtesten waargenomen. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende symptomen heeft, aangezien ze op leverproblemen kunnen wijzen:

- Pijn of ongemak in de rechter bovenbuik
- Gele verkleuring van uw huid of het oogwit
- Verlies van eetlust
- Misselijkheid of braken
- Donkere urine
- Verwardheid

Vóór en gedurende de tijd dat u Orkambi gebruikt, en vooral tijdens het eerste jaar, dient uw arts een aantal bloedonderzoeken uit te voeren om uw lever te controleren.

Ademhalingsproblemen zoals **kortademigheid of een beklemd gevoel op de borst of vernauwing van de luchtwegen** zijn gezien bij patiënten aan het begin van de behandeling met Orkambi, vooral bij patiënten met een slechte longfunctie. Als u een slechte longfunctie heeft, is het mogelijk dat uw arts u zorgvuldiger controleert wanneer u met Orkambi start.

Bij sommige patiënten die met Orkambi werden behandeld, is een **verhoging van de bloeddruk** waargenomen. Tijdens de behandeling met Orkambi kan uw arts uw bloeddruk controleren.

Bij sommige kinderen en jongeren die behandeld werden met Orkambi en ivacaftor alleen (een van de bestanddelen van Orkambi) is een **afwijking van de ooglens** (cataract) waargenomen. Dit had geen invloed op het gezichtsvermogen. Het is mogelijk dat uw arts vóór en tijdens de behandeling met Orkambi een aantal oogonderzoeken uitvoert.

Orkambi wordt niet aanbevolen bij patiënten die een **orgaantransplantatie** ondergaan hebben.

### **Kinderen jonger dan 6 jaar**

Orkambi-tabletten mogen niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 6 jaar. Andere vormen van dit geneesmiddel (granulaat in een sachet) zijn geschikt voor kinderen jonger dan 6 jaar. Vraag uw arts of apotheker om advies.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Orkambi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts in elk geval als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Antibiotica (worden gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties), bijvoorbeeld: telitromycine, claritromycine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, erytromycine
- Anticonvulsiva (worden gebruikt voor de behandeling van insulsten [epileptische aanvallen]), bijvoorbeeld: fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne
- Benzodiazepines (worden gebruikt voor de behandeling van angst of slapeloosheid [insomnie], opwinding, enz.), bijvoorbeeld: midazolam, triazolam

- Antischimmelmiddelen (worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties), bijvoorbeeld:  
fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- Immunosuppressiva (worden gebruikt na een orgaantransplantatie), bijvoorbeeld:  
ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus
- Kruidengeneesmiddelen, bijvoorbeeld:  
Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)
- Anti-allergische middelen (worden gebruikt voor de behandeling van allergieën en/of astma), bijvoorbeeld:  
montelukast, fexofenadine
- Antidepressiva (worden gebruikt voor de behandeling van depressie), bijvoorbeeld:  
citalopram, escitalopram, sertraline, bupropion
- Ontstekingsremmers (worden gebruikt voor de behandeling van ontsteking), bijvoorbeeld:  
ibuprofen
- H2-antagonisten (worden gebruikt voor het verminderen van maagzuur), bijvoorbeeld:  
ranitidine
- Hartglycosiden (worden gebruikt voor de behandeling van licht tot matig congestief hartfalen en een abnormaal hartritme, boezemfibrillatie of atriumfibrillatie genaamd), bijvoorbeeld:  
digoxine
- Antistollingsmiddelen (worden gebruikt om de vorming en groei van bloedstolsels in het bloed en de bloedvaten te voorkomen), bijvoorbeeld:  
warfarine, dabigatran
- Anticonceptiva of voorbehoedsmiddelen (worden gebruikt om zwangerschap te voorkomen):  
voorbehoedsmiddelen die via de mond, een injectie of implantaat en ook via huidpleisters worden toegediend en die ethinylestradiol, norethisteron en andere progestagenen kunnen bevatten. Deze voorbehoedsmiddelen zijn niet betrouwbaar als effectieve methode voor geboortebeperking wanneer ze samen met Orkambi worden gebruikt.
- Corticosteroïden (worden gebruikt voor de behandeling van ontstekingen):  
methylprednisolon, prednison
- Protonpompremmers (worden gebruikt voor de behandeling van refluxziekte en maagzweren):  
omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Orale bloedglucoseverlagende middelen (worden gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes):  
repaglinide

Er zijn meldingen geweest van vals-positieve resultaten bij urineonderzoeken op tetrahydrocannabinol (THC - een werkzame stof in cannabis) bij patiënten die Orkambi kregen. Uw arts zal mogelijk een ander onderzoek aanvragen om de resultaten te verifiëren.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het is misschien beter om het gebruik van Orkambi te voorkomen tijdens de zwangerschap, indien mogelijk. Uw arts zal u helpen om te beslissen wat het beste is voor u en uw kind.

Het is niet bekend of lumacaftor of ivacaftor in de moedermelk wordt teruggevonden. Als u borstvoeding wilt geven, vraag uw arts dan om advies voordat u Orkambi inneemt. Uw arts zal de keuze maken om u aan te raden om te stoppen met het geven van borstvoeding of om te stoppen met de behandeling met lumacaftor/ivacaftor. Uw arts zal rekening houden met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor u.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

**Bij patiënten die ivacaftor**, een bestanddeel van Orkambi, **toegediend kregen, is duizeligheid gemeld.** Dit kan uw vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken beïnvloeden. Als u zich duizelig voelt, mag u geen voertuigen besturen of machines gebruiken totdat de symptomen verdwenen zijn.

**Als een kind tijdens de inname van Orkambi duizeligheid ondervindt**, wordt aangeraden dat het kind niet met de fiets rijdt of iets anders doet dat zijn/haar volledige aandacht vereist, totdat de symptomen verdwenen zijn.

### **Orkambi bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

### **Aanbevolen dosering**

De aanbevolen dosering voor patiënten van 6 jaar en ouder is twee tabletten 's ochtends en twee tabletten 's avonds (met een tussentijd van 12 uur). Dat is in totaal vier tabletten per dag, in te nemen met vetbevattend voedsel.

Er zijn verschillende sterktes van de Orkambi-tablet voor verschillende leeftijdsgroepen. Controleer of u de juiste tablet heeft gekregen (hieronder).

<b>Leeftijd</b>	<b>Tabletten</b>	<b>Dosis</b>
<b>6 tot en met 11 jaar</b>	Orkambi 100 mg/125 mg	2 tabletten 's ochtends 2 tabletten 's avonds
<b>12 jaar en ouder</b>	Orkambi 200 mg/125 mg	2 tabletten 's ochtends 2 tabletten 's avonds

U kunt op elke dag van de week starten met het innemen van Orkambi.

**Als u matige of ernstige problemen met uw leverfunctie heeft**, is het mogelijk dat uw arts de dosis Orkambi moet verlagen aangezien uw lever Orkambi niet zo snel uit uw lichaam verwijdert als bij mensen met een normale leverfunctie.

- **Matige leverproblemen:** de dosis kan verlaagd worden tot twee tabletten 's ochtends en één tablet 's avonds.
- **Ernstige leverproblemen:** de dosis kan verlaagd worden tot één tablet 's ochtends en één tablet 's avonds.

### **Wijze van toediening**

Orkambi is bestemd voor oraal gebruik (via de mond). Slik de tabletten in hun geheel door. De tabletten niet kauwen, breken of oplossen.

Het is belangrijk dat **Orkambi met vetbevattend voedsel wordt ingenomen**, om ervoor te zorgen dat de juiste hoeveelheid geneesmiddel in uw lichaam wordt opgenomen. Net vóór of net na het innemen van Orkambi moet een vetbevattende maaltijd of snack worden gegeten. Maaltijden en snacks die in richtlijnen voor cystische fibrose worden aanbevolen of maaltijden die in standaard voedingsrichtlijnen worden aanbevolen, bevatten voldoende vet. Maaltijden of snacks die vet bevatten zijn bijvoorbeeld voedsel dat is bereid met boter of olie of dat eieren bevat. Voorbeelden van ander vetbevattend voedsel zijn:

- Kaas, volle melk, zuivelproducten op basis van volle melk
- Vlees, olierijke vis
- Avocado's, hummus, producten op basis van soja (tofu)
- Voedingsrepen of voedzame drankjes

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voor advies. Neem, indien mogelijk, uw geneesmiddel en de bijsluiter met u mee. U kunt bijwerkingen krijgen, waaronder de bijwerkingen die hieronder in rubriek 4 vermeld staan.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als er minder dan 6 uur is verstreken sinds het tijdstip waarop u uw vergeten dosis had moeten innemen, neem dan de vergeten dosis in met vetbevattend voedsel. Anders wacht u tot uw volgende, geplande dosis, zoals u dat normaal zou doen. Neem geen dubbele dosis om de vergeten tabletten in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

U moet dit geneesmiddel blijven innemen zoals uw arts u dat heeft opgedragen, zelfs als u zich beter voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen die met Orkambi en met alleen ivacaftor (een van de werkzame stoffen van Orkambi) zijn gemeld, worden hieronder vermeld en kunnen optreden bij het gebruik van Orkambi.

**Ernstige bijwerkingen** van Orkambi zijn verhoogde leverenzymen in het bloed, leverletsel en verslechtering van vooraf bestaande ernstige leverziekte. De verslechtering van de leverfunctie kan fataal zijn. Deze ernstige bijwerkingen komen soms voor (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).

**Vertel het uw arts onmiddellijk** als u een van de volgende symptomen heeft:

- Pijn of ongemak rechtsboven in de buik
- Gele verkleuring van uw huid of het oogwit
- Verlies van eetlust
- Misselijkheid of braken
- Verwardheid
- Donkere urine

#### **Andere bijwerkingen**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoest met slijm
- Verstopte neus
- Kortademigheid



- Hoofdpijn
- Buikpijn
- Diarree
- Toename van slijm
- Misselijkheid
- Verkoudheid\*
- Duizeligheid\*
- Veranderingen in het type bacteriën in slijm\*

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Beklemd gevoel op de borst
- Vernauwing van de luchtwegen
- Verstopte bijholten\*
- Verstopte neus of loopneus
- Infectie van de bovenste luchtwegen
- Keelpijn
- Roodheid van de keel\*
- Huiduitslag
- Winderigheid
- Braken
- Toename van een enzym in uw bloed (bloed creatinefosfokinase)
- Hoge leverenzymwaarden, die te zien zijn in bloedonderzoek
- Onregelmatige menstruatie of pijn bij de menstruatie
- Oorpijn, oorongemak\*
- Oorsuizen\*
- Roodheid in het oor\*
- Binnenoorandoening (gevoel van duizeligheid of draaierigheid)\*
- Borstgezwel\*

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Abnormale menstruatie, waaronder het uitblijven ervan of onregelmatige menstruatie, of frequentere of hevigere menstruatiebloeding
- Verhoging van de bloeddruk
- Verstopt oor\*
- Borstontsteking\*
- Vergroting van de borsten bij mannen\*
- Veranderingen of pijn in de tepels\*

\*Bijwerkingen die alleen voor ivacaftor werden waargenomen.

### **Bijwerkingen bij kinderen**

De bijwerkingen die bij kinderen worden waargenomen, zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar worden waargenomen. Verhoogde leverenzymen in het bloed zijn echter vaker waargenomen bij jongere kinderen dan bij volwassenen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos/blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn lumacaftor en ivacaftor.

#### Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

#### Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

#### Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten en Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten:

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium, hypromellose-acetaat-succinaat, povidon (K30), natriumlaurylsulfaat en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 'Orkambi bevat natrium').
- Tabletomhulling: polyvinylalcohol, titaandioxide (E171), macrogol 3350, talk, karmijn (E120), briljantblauw FCF aluminiumlak (E133) en indigokarmijn aluminiumlak (E132).
- Drukinkt: schellak, zwart ijzeroxide (E172), propyleenglycol en ammoniumhydroxide.

### Hoe ziet Orkambi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

#### Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten

Orkambi 100 mg/125 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn roze, ovale tabletten (afmetingen: 14 × 7,6 × 4,9 mm) aan één zijde bedrukt met "1V125" in zwarte inkt.

Orkambi 100 mg/125 mg is beschikbaar in verpakkingen met 112 filmomhulde tabletten (4 verpakkingen met 28 filmomhulde tabletten).

#### Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten

Orkambi 200 mg/125 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn roze, ovale tabletten (afmetingen: 14 × 8,4 × 6,8 mm) aan één zijde bedrukt met "2V125" in zwarte inkt.

Orkambi 200 mg/125 mg is beschikbaar in verpakkingen met 28 filmomhulde tabletten en in meervoudige verpakkingen met 112 filmomhulde tabletten (4 verpakkingen met 28 filmomhulde tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Verenigd Koninkrijk

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in****Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Orkambi 100 mg/125 mg granulaat in sachet**

**Orkambi 150 mg/188 mg granulaat in sachet**

lumacaftor/ivacaftor

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.
- Geeft dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Orkambi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Orkambi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Orkambi bevat twee werkzame stoffen, lumacaftor en ivacaftor. Het is een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de langdurige behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 2 jaar en ouder die een bepaalde verandering (een *F508del*-mutatie genaamd) hebben in het gen voor een eiwit dat cystische fibrose transmembraanconductieregulator (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - CFTR) wordt genoemd. Dit eiwit speelt een belangrijke rol bij de regulering van de afvoer van slijm in de longen. Mensen met deze mutatie maken een abnormaal CFTR-eiwit aan. Cellen bevatten twee kopieën van het *CFTR*-gen. Orkambi wordt gebruikt bij patiënten bij wie beide kopieën door de *F508del*-mutatie zijn aangetast (homozygoten).

Lumacaftor en ivacaftor zorgen er samen voor dat het abnormale CFTR-eiwit beter gaat werken. Lumacaftor verhoogt de hoeveelheid CFTR die beschikbaar komt en ivacaftor helpt ervoor te zorgen dat het abnormale eiwit normaler werkt.

#### **2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken?**

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat uw kind dit middel inneemt.

Orkambi mag alleen worden gebruikt door patiënten **die twee kopieën van de F508del-mutatie** in hun *CFTR*-gen **hebben**.

Neem contact op met de arts van uw kind voordat uw kind dit middel inneemt als men u heeft meegedeeld dat uw kind een **lever- of nierziekte** heeft. Het is mogelijk dat de arts de dosis Orkambi moet aanpassen.

Bij sommige mensen die Orkambi gebruiken, zijn vaak afwijkende resultaten van leverbloedtesten waargenomen. Vertel het de arts van uw kind onmiddellijk als uw kind een van de volgende symptomen heeft, aangezien ze op leverproblemen kunnen wijzen:

- Pijn of ongemak in de rechter bovenbuik
- Gele verkleuring van de huid of het oogwit
- Verlies van eetlust
- Misselijkheid of braken
- Donkere urine
- Verwardheid

Vóór en gedurende de tijd dat uw kind Orkambi gebruikt, en vooral tijdens het eerste jaar, dient de arts van uw kind een aantal bloedonderzoeken uit te voeren om zijn/haar lever te controleren.

Ademhalingsproblemen zoals **kortademigheid of een beklemd gevoel op de borst of vernauwing van de luchtwegen** zijn gezien bij patiënten aan het begin van de behandeling met Orkambi, vooral bij patiënten met een slechte longfunctie. Als uw kind een slechte longfunctie heeft, is het mogelijk dat de arts van uw kind hem/haar zorgvuldiger controleert wanneer hij/zij met Orkambi start.

Bij sommige patiënten die met Orkambi werden behandeld, is een **verhoging van de bloeddruk** waargenomen. Tijdens de behandeling met Orkambi kan de arts van uw kind zijn/haar bloeddruk controleren.

Bij sommige kinderen en jongeren die behandeld werden met Orkambi en ivacaftor alleen (een van de bestanddelen van Orkambi) is een **afwijking van de ooglenzen** (cataract) waargenomen. Dit had geen invloed op het gezichtsvermogen. Het is mogelijk dat de arts van uw kind vóór en tijdens de behandeling met Orkambi een aantal oogonderzoeken uitvoert.

Orkambi wordt niet aanbevolen bij patiënten die een **orgaantransplantatie** ondergaan hebben.

### **Kinderen jonger dan 2 jaar**

Het is niet bekend of Orkambi veilig en werkzaam is bij kinderen jonger dan 2 jaar. Daarom mag Orkambi niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 2 jaar

### **Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt uw kind naast Orkambi nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Vertel het de arts in elk geval als uw kind een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Antibiotica (worden gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties), bijvoorbeeld: telitromycine, claritromycine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, erytromycine
- Anticonvulsiva (worden gebruikt voor de behandeling van insulsten [epileptische aanvallen]), bijvoorbeeld: fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne

- Benzodiazepines (worden gebruikt voor de behandeling van angst of slapeloosheid [insomnie], opwindend, enz.), bijvoorbeeld:  
midazolam, triazolam
- Antischimmelmiddelen (worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties),  
bijvoorbeeld:  
fluconazol, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol
- Immunosuppressiva (worden gebruikt na een orgaantransplantatie), bijvoorbeeld:  
ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus
- Kruidengeneesmiddelen, bijvoorbeeld:  
Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)
- Anti-allergische middelen (worden gebruikt voor de behandeling van allergieën en/of astma),  
bijvoorbeeld:  
montelukast, fexofenadine
- Antidepressiva (worden gebruikt voor de behandeling van depressie), bijvoorbeeld:  
citalopram, escitalopram, sertraline, bupropion
- Ontstekingsremmers (worden gebruikt voor de behandeling van ontsteking), bijvoorbeeld:  
ibuprofen
- H2-antagonisten (worden gebruikt voor het verminderen van maagzuur), bijvoorbeeld:  
ranitidine
- Hartglycosiden (worden gebruikt voor de behandeling van licht tot matig congestief hartfalen en een abnormaal hartritme, boezemfibrillatie of atriumfibrillatie genaamd), bijvoorbeeld:  
digoxine
- Antistollingsmiddelen (worden gebruikt om de vorming en groei van bloedstolsels in het bloed en de bloedvaten te voorkomen), bijvoorbeeld:  
warfarine, dabigatran
- Anticonceptiva of voorbehoedsmiddelen (worden gebruikt om zwangerschap te voorkomen):  
voorbehoedsmiddelen die via de mond, een injectie of implantaat en ook via huidpleisters worden toegediend en die ethinylestradiol, norethisteron en andere progestagenen kunnen bevatten. Deze voorbehoedsmiddelen zijn niet betrouwbaar als effectieve methode voor geboortebeperving wanneer ze samen met Orkambi worden gebruikt.
- Corticosteroïden (worden gebruikt voor de behandeling van ontstekingen):  
methylprednisolon, prednison
- Protonpompremmers (worden gebruikt voor de behandeling van refluxziekte en maagzweren):  
omeprazol, esomeprazol, lansoprazol
- Orale bloedglucoseverlagende middelen (worden gebruikt voor de behandeling van type 2-diabetes):  
repaglinide

Er zijn meldingen geweest van vals-positieve resultaten bij urineonderzoeken op tetrahydrocannabinol (THC - een werkzame stof in cannabis) bij patiënten die Orkambi kregen. De arts van uw kind zal mogelijk een ander onderzoek aanvragen om de resultaten te verifiëren.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

**Bij patiënten die ivacaftor**, een bestanddeel van Orkambi, **toegediend kregen, is duizeligheid gemeld**. Dit kan het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken beïnvloeden.

**Als een kind tijdens de inname van Orkambi duizeligheid ondervindt**, wordt aangeraden dat het kind niet met de fiets rijdt of iets anders doet dat zijn/haar volledige aandacht vereist, totdat de symptomen verdwenen zijn.

### **Orkambi bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt uw kind dit middel in?**

Geef uw kind dit geneesmiddel altijd precies zoals de arts van uw kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts.

De arts van uw kind zal de correcte dosering voor uw kind bepalen. Uw kind moet alle andere geneesmiddelen blijven gebruiken, tenzij de arts van uw kind u zegt te stoppen met het gebruik ervan.

### **Aanbevolen dosering**

De aanbevolen dosering voor patiënten van 2 jaar en ouder staat vermeld in de tabel hieronder. Orkambi moet 's ochtends en 's avonds worden ingenomen (met een tussentijd van 12 uur) met vetbevattend voedsel.

Er zijn verschillende sterktes van Orkambi afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van het kind. Controleer of uw kind de juiste dosis heeft gekregen (hieronder).

<b>Leeftijd, gewicht</b>	<b>Product</b>	<b>Dosis</b>
<b>2 tot en met 5 jaar en minder dan 14 kg</b>	Orkambi 100 mg/125 mg granulaat in sachet	Eén sachet 's ochtends; één sachet 's avonds
<b>2 tot en met 5 jaar en 14 kg of meer</b>	Orkambi 150 mg/188 mg granulaat in sachet	Eén sachet 's ochtends; één sachet 's avonds

**Als uw kind matige of ernstige problemen met zijn/haar leverfunctie heeft**, is het mogelijk dat de arts van uw kind de dosis Orkambi moet verlagen aangezien de lever van uw kind Orkambi niet zo snel uit zijn/haar lichaam verwijdt als bij kinderen met een normale leverfunctie.

- **Matige leverproblemen:** de dosis kan om de andere dag verlaagd worden: twee sachets op één dag ('s ochtends en 's avonds), en één sachet de volgende dag (alleen 's ochtends).
- **Ernstige leverproblemen:** de dosis kan verlaagd worden tot één sachet per dag, of minder vaak.

### **Wijze van toediening**

Orkambi is bestemd voor oraal gebruik (via de mond).

Elk sachet is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

U kunt uw kind op elke dag van de week Orkambi beginnen te geven.

Zo geeft u Orkambi-granulaat aan uw kind:

- Houd het sachet granulaat met de knijplijn naar boven gericht.
- Schud het sachet voorzichtig om de inhoud naar beneden te laten zakken.
- Scheur of knip het sachet open langs de knijplijn.

- Meng de volledige inhoud van een sachet met één theelepel (5 ml) zacht voedsel of vloeistof aangepast aan de leeftijd. Het voedsel of de vloeistof moet op of beneden kamertemperatuur zijn. Een aantal voorbeelden van zacht voedsel of vloeistoffen aangepast aan de leeftijd zijn gepureerd fruit, op smaak gebrachte yoghurt en melk of sap.
- Geef het product onmiddellijk na het mengen aan uw kind. Wanneer dat niet mogelijk is, geeft u het binnen één uur na het mengen. Zorg ervoor dat het mengsel volledig en onmiddellijk wordt ingenomen.
- U dient uw kind kort vóór of na de inname vetbevattend voedsel te geven (hieronder vindt u een aantal voorbeelden).

Het is belangrijk dat **Orkambi met vetbevattend voedsel wordt ingenomen**, om ervoor te zorgen dat de juiste hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam wordt opgenomen. Maaltijden en snacks die in richtlijnen voor cystische fibrose worden aanbevolen of maaltijden die in standaard voedingsrichtlijnen worden aanbevolen, bevatten voldoende vet. Maaltijden of snacks die vet bevatten zijn bijvoorbeeld voedsel dat is bereid met boter of olie of dat eieren bevat. Voorbeelden van ander vetbevattend voedsel zijn:

- Kaas, volle melk, zuivelproducten op basis van volle melk
- Vlees, olierijke vis
- Avocado's, hummus, producten op basis van soja (tofu)
- Voedingsrepen of voedzame drankjes

#### **Heeft uw kind te veel van dit middel ingenomen?**

Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind voor advies. Neem, indien mogelijk, het geneesmiddel van uw kind en de bijsluiter met u mee. Uw kind kan bijwerkingen krijgen, waaronder de bijwerkingen die hieronder in rubriek 4 vermeld staan.

#### **Bent u vergeten uw kind dit middel te geven?**

Als er minder dan 6 uur is verstreken sinds het tijdstip waarop uw kind de vergeten dosis had moeten innemen, geef dan de vergeten dosis met vetbevattend voedsel. Anders wacht u tot de volgende, geplande dosis, zoals u dat normaal zou doen. Geef uw kind geen dubbele dosis om de vergeten dosis in te halen.

#### **Als uw kind stopt met het innemen van dit middel**

Geef Orkambi aan uw kind zolang als de arts van uw kind u dat heeft aanbevolen. Stop niet tenzij de arts van uw kind u dit aanraadt. Blijf het geneesmiddel geven zoals de arts u dat heeft opgedragen, zelfs als uw kind zich beter voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen die met Orkambi en met alleen ivacaftor (een van de werkzame stoffen van Orkambi) zijn gemeld, worden hieronder vermeld en kunnen optreden bij het gebruik van Orkambi.

**Ernstige bijwerkingen** van Orkambi zijn verhoogde leverenzymen in het bloed, leverletsel en verslechtering van vooraf bestaande ernstige leverziekte. De verslechtering van de leverfunctie kan fataal zijn. Deze ernstige bijwerkingen komen soms voor (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers).

**Vertel het de arts van uw kind onmiddellijk** als hij/zij een van de volgende verschijnselen krijgt:

- Pijn of ongemak rechtsboven in de buik
- Gele verkleuring van de huid of het oogwit
- Verlies van eetlust



- Misselijkheid of braken
- Verwardheid
- Donkere urine

#### **Andere bijwerkingen**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoest met slijm
- Verstopte neus
- Kortademigheid
- Hoofdpijn
- Buikpijn
- Diarree
- Toename van slijm
- Misselijkheid
- Verkoudheid\*
- Duizeligheid\*
- Veranderingen in het type bacteriën in slijm\*

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Beklemd gevoel op de borst
- Vernauwing van de luchtwegen
- Verstopte bijholten\*
- Verstopte neus of loopneus
- Infectie van de bovenste luchtwegen
- Keelpijn
- Roodheid van de keel\*
- Huiduitslag
- Winderigheid
- Braken
- Toename van een enzym in het bloed (bloed creatinefosfokinase)
- Hoge leverenzymwaarden, die te zien zijn in bloedonderzoek
- Onregelmatige menstruatie of pijn bij de menstruatie
- Oorpijn, oorongemak\*
- Oorsuizen\*
- Roodheid in het oor\*
- Binnennooraandoening (gevoel van duizeligheid of draaierigheid)\*
- Borstgezwel\*

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Abnormale menstruatie, waaronder het uitblijven ervan of onregelmatige menstruatie, of frequentere of heviger menstruatiebloeding
- Verhoging van de bloeddruk
- Verstopt oor\*
- Borstontsteking\*
- Vergroting van de borsten bij mannen\*
- Veranderingen of pijn in de tepels\*

\*Bijwerkingen die alleen voor ivacaftor werden waargenomen.

#### **Bijwerkingen bij kinderen**

De bijwerkingen die bij kinderen worden waargenomen, zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar worden waargenomen. Verhoogde leverenzymen in het bloed zijn echter vaker waargenomen bij jongere kinderen dan bij volwassenen.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos/het sachet na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag de apotheker van uw kind wat u met geneesmiddelen moet doen die uw kind niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stoffen in dit middel zijn lumacaftor en ivacaftor.

#### Orkambi 100 mg/125 mg granulaat in sachet:

Elk sachet bevat 100 mg lumacaftor en 125 mg ivacaftor.

#### Orkambi 150 mg/188 mg granulaat in sachet:

Elk sachet bevat 150 mg lumacaftor en 188 mg ivacaftor.

De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, croscarmellose-natrium, hypromellose-acetaat-succinaat, povidon (K30) en natriumlaurylsulfaat (zie rubriek 2 'Orkambi bevat natrium').

### **Hoe ziet Orkambi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Orkambi 100 mg/125 mg granulaat in sachet is wit tot gebroken wit granulaat.

Orkambi 150 mg/188 mg granulaat in sachet is wit tot gebroken wit granulaat.

Het granulaat wordt geleverd in sachets.

- Verpakkingsgrootte van 56 sachets (bevat 4 afzonderlijke mapjes met 14 sachets per mapje)

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
BT63 5UA  
Verenigd Koninkrijk

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

#### **Bijlage IV**

#### **Redenen voor één bijkomende verlenging**

## Redenen voor één bijkomende verlenging

Op basis van de gegevens die beschikbaar zijn gekomen sedert het verlenen van de oorspronkelijke handelsvergunning, acht het CHMP dat de baten-risicoverhouding van Orkambi nog steeds positief is, maar het CHMP acht het noodzakelijk om het veiligheidsprofiel ervan nauwlettend op te volgen omwille van de volgende redenen:

- Er loopt een PASS voor Orkambi met als doel de evaluatie van de veiligheid op lange termijn van behandeling met lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) bij patiënten met cystische fibrose (CF). Aangezien deze studie ingedeeld is als een studie van categorie 1 en de resultaten als essentieel worden beschouwd voor de baten/risico's, wordt het aangewezen geacht dat er een tweede verlenging van de handelsvergunning plaatsvindt.
- Gegevens over blootstelling en postmarketinggegevens zijn in beperkte mate beschikbaar voor de recente goedkeuringen bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 6-12 jaar en 2-5 jaar).
- Er is een PAES-studie gepland voor vergelijking van ziekteprogressie bij kinderen met CF die homozygoot zijn voor *F508del-CFTR* en die 2 tot en met 5 jaar zijn op het moment dat de behandeling met Orkambi wordt opgestart, ten opzichte van de ziekteprogressie bij een gelijktijdig vergelijkbaar cohort van kinderen met CF die nog nooit behandeld zijn met Orkambi, naast een longitudinaal historisch cohort. De verwachting is dat deze studie een verificatie geeft welke invloed een behandeling met Orkambi heeft op de klinische uitkomsten (waaronder veiligheid op lange termijn) en ziekteprogressie en de huidige veronderstellingen voor werkzaamheid en veiligheid bevestigt.

Op basis van het beperkte veiligheidsprofiel van Orkambi heeft de CHMP besloten dat de vergunninghouder over 5 jaar één bijkomende aanvraag voor verlenging moet indienen.